

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/EP05/000908

International filing date: 31 January 2005 (31.01.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: DE
Number: 10 2004 009 933.2
Filing date: 26 February 2004 (26.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 14 February 2005 (14.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

0 8 FEB 2005

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 10 2004 009 933:2

Anmeldetag: 26. Februar 2004

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, 64293 Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verwendung von Thiadiazolharnstoffderivaten

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 25. Januar 2005
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag



**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

Verwendung von Thiadiazolharnstoffderivaten

Verwendung von Thiadiazolharnstoffderivaten

5 Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen und die Verwendung von Verbindungen, bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der Serin/Threonin- und/oder Tyrosin-Kinasen eine Rolle spielt, ferner pharmazeutische Zusammensetzungen, die diese Verbindungen enthalten, sowie die Verwen-

10 dung der Verbindungen zur Behandlung kinasebedingter Krankheiten.

Die vorliegende Erfindung betrifft besonders die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten, insbesondere Tumoren und/oder Krankheiten, die durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Verbindungen der Formel I sind wirksame Inhibitoren der Tyrosinkinasen, insbesondere TIE-2 und VEGFR, und der Raf-Kinasen.

15

20

Es wurde gefunden, dass die Verbindungen der Formel I die Signaltransduktion, die durch Kinasen vermittelt wird, insbesondere durch Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen, hemmen, regulieren und/oder modulieren können. Insbesondere eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen als Inhibitoren von Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen. So können die Verbindungen der Formel I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten eingesetzt werden, die durch Kinasen und/oder durch kinase-vermittelte Signaltransduktion bzw. durch Angiogenese verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Somit eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krebs, Tumorwachstum, Arteriosklerose, altersbedingter Makula-Degeneration, diabetischer Retinopathie, Entzündungserkrankungen und dergleichen bei Säugetieren.

25

30

35

Bei den Tyrosinkinasen handelt es sich um eine Klasse von Enzymen, die die Übertragung des endständigen Phosphats des Adenosintriphosphats auf Tyrosinreste bei Proteinsubstraten katalysieren. Man nimmt an, dass den Tyrosinkinasen bei verschiedenen Zellfunktionen über die Substratphosphorylierung eine wesentliche Rolle bei der Signaltransduktion zukommt. Obwohl die genauen Mechanismen der Signaltransduktion noch unklar sind, wurde gezeigt, dass die Tyrosinkinasen wichtige Faktoren bei der Zellproliferation, der Karzinogenese und der Zelldifferenzierung darstellen.

Die Tyrosinkinasen lassen sich in Rezeptor-Tyrosinkinasen und zytosolische Tyrosinkinasen einteilen. Die Rezeptor-Tyrosinkinasen weisen einen extrazellulären Teil, einen Transmembranteil und einen intrazellulären Teil auf, während die zytosolischen Tyrosinkinasen ausschließlich intrazellulär vorliegen.

Die Rezeptor-Tyrosinkinasen bestehen aus einer Vielzahl von Transmembranrezeptoren mit unterschiedlicher biologischer Wirksamkeit. So wurden ungefähr 20 verschiedene Unterfamilien von Rezeptor-Tyrosinkinasen identifiziert. Eine Tyrosinkinase-Unterfamilie, die die Bezeichnung EGFR- oder HER-Unterfamilie trägt, besteht aus EGFR, HER2, HER3 und HER4. Zu den Liganden dieser Rezeptor-Unterfamilie zählen der Epithel-Wachstumsfaktor (EGF), der Gewebewachstumsfaktor (TGF- α), Amphiregulin, HB-EGF, Betacellulin und Heregulin. Die Insulin-Unterfamilie, zu der INS-R, IGF-IR und IR-R zählen, stellt eine weitere Unterfamilie dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen dar. Die PDGF-Unterfamilie beinhaltet den PDGF- α - and - β -Rezeptor, CSFIR, c-kit und FLK-II. Außerdem gibt es die FLK-Familie, die aus dem Kinaseinsertdomänenrezeptor (KDR) oder VEGFR-2, der fötalen Leberkinase-1 (FLK-1), der fötalen Leberkinase-4 (FLK-4) und der fms-Tyrosinkinase-1 (flt-1) oder VEGFR-1 besteht. Die PDGF- und FLK-Familie werden üblicherweise aufgrund der zwischen den beiden Gruppen bestehenden Ähnlichkeiten in der Gruppe der Splitkinase-

Domänen Rezeptor-Tyrosinkinasen zusammengefasst (Laird, A. D. und J. M. Cherrington, Expert. Opin. Investig. Drugs 12(1): 51-64, 2003). Für eine genaue Diskussion der Rezeptor-Tyrosinkinasen siehe die Arbeit von Plowman et al., DN & P 7(6):334-339, 1994, die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Die zytosolischen Tyrosinkinasen bestehen ebenfalls aus einer Vielzahl von Unterfamilien, darunter Src, Frk, Btk, Csk, Abl, Zap70, Fes/Fps, Fak, Jak, Ack, and LIMK. Jede dieser Unterfamilien ist weiter in verschiedene Untergruppen unterteilt. So stellt zum Beispiel die Src-Unterfamilie eine der größten Unterfamilien dar. Sie beinhaltet Src, Yes, Fyn, Lyn, Lck, Blk, Hck, Fgr und Yrk. Die Src-Enzymunterfamilie wurde mit der Onkogenese in Verbindung gebracht. Für eine genauere Diskussion der zytosolischen Tyrosinkinasen, siehe die Arbeit von Bolen, Oncogene, 8:2025-2031 (1993), die hiermit durch Bezugnahme aufgenommen wird.

Sowohl die Rezeptor-Tyrosinkinasen als auch die zytosolischen Tyrosinkinasen sind an Signalübertragungswegen der Zelle, die zu Leidenszuständen wie Krebs, Schuppenflechte und Hyperimmunreaktionen führen, beteiligt.

Krebs ist eine Krankheit, deren Ursachen in einer gestörten Signaltransduktion zu sehen sind. Insbesondere deregulierte Signaltransduktion über Tyrosinkinasen spielt eine Hauptrolle beim Wachstum und der Ausbreitung von Krebs (Blume-Jensen, P. und T. Hunter, Nature 411: 355-365, 2001; Hanahan D. und R. A. Weinberg, Cell 100:57-70, 2000). Tyrosinkinasen und insbesondere Rezeptor-Tyrosinkinasen sowie die an sie bindenden Wachstumsfaktoren können so an deregulierter Apoptose, Gewebeinvasion, Metastasierung und allgemein an Signaltransduktionsmechanismen, die zu Krebs führen, beteiligt sein.

Rezeptor-Tyrosinkinasen spielen insbesondere eine Rolle bei der Angiogenese, ein weiterer wichtiger Mechanismus beim Wachstum und Ausbreitung von Krebs (Mustonen und Alitalo, J. Cell Biol. 129:895-898, 1995). Eine dieser Rezeptor-Tyrosinkinasen ist die fötale Leberkinase 1, auch FLK-1 genannt. Das menschliche Analog der FLK-1 ist der kinase-insert-domänenhaltige Rezeptor KDR, der auch unter der Bezeichnung Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 2 bzw. VEGFR-2 bekannt ist, da er VEGF hochaffin bindet. Die Maus-Version dieses Rezeptors wurde NYK genannt (Oelrichs et al., Oncogene 8(1):11-15, 1993). VEGF und KDR stellen ein Liganden-Rezeptor-Paar dar, das eine wesentliche Rolle bei der Proliferation der Gefäßendothelzellen und der Bildung und Sprossung der Blutgefäße, die als Vaskulogenese bzw. Angiogenese bezeichnet werden, spielt.

Die Angiogenese ist durch eine übermäßig starke Aktivität des Gefäßendothelwachstumsfaktors (VEGF) gekennzeichnet. Der VEGF besteht eigentlich aus einer Familie von Liganden (Klagsburn und D'Amore, Cytokine & Growth Factor Reviews 7:259-270, 1996). Der VEGF bindet den hochaffinen transmembranösen Tyrosinkinaserezeptor KDR und die verwandte fms-Tyrosinkinase-1, auch unter der Bezeichnung Flt-1 oder Gefäßendothelzellenwachstumsfaktorrezeptor 1 (VEGFR-1) bekannt. Aus Zellkultur- und Gen-Knockout-Versuchen geht hervor, dass jeder Rezeptor zu unterschiedlichen Aspekten der Angiogenese beiträgt. Der KDR führt die mitogene Funktion des VEGF herbei, während Flt-1 nicht-mitogene Funktionen, wie diejenigen, die mit der Zelladhäsion in Zusammenhang stehen, zu modulieren scheint. Eine Hemmung des KDR moduliert daher das Niveau der mitogenen VEGF-Aktivität. Tatsächlich wurde gezeigt, dass das Tumorwachstum von der antiangiogenen Wirkung der VEGF-Rezeptor-Antagonisten beeinflusst wird (Kim et al., Nature 362, S. 841-844, 1993).

Die VEGF-Expression ist auch in hypoxischen Regionen von tierischen und menschlichen Tumoren neben Nekrosezonen stark erhöht. Der VEGF

wird außerdem durch die Expression der Onkogene ras, raf, src und p53-Mutante (die alle bei der Bekämpfung von Krebs von Bedeutung sind) hinaufreguliert. Monoklonale anti-VEGF-Antikörper hemmen bei der Nacktmaus das Wachstum menschlicher Tumore. Die gleichen Tumorzellen exprimieren in Kultur weiterhin VEGF, aber hier verringern die Antikörper die Zellteilungsrate nicht, d.h. der aus Tumoren stammende VEGF wirkt nicht als autokriner mitogener Faktor. Der VEGF trägt stattdessen in vivo dadurch zum Tumorwachstum bei, dass er durch seine parakrine Gefäßendothelzellen-Chemotaxis- und -Mitogeneseaktivität die Angiogenese fördert. Die monoklonalen anti-VEGF-Antikörper hemmen auch das Wachstum von typischerweise weniger stark vaskularisierten Human-Kolonkarzinomen bei thymuslosen Mäusen und verringern die Anzahl der aus inokulierten Zellen entstehenden Tumore.

Feste Tumore können mit Tyrosinkinaseinhibitoren behandelt werden, da diese Tumore für die Bildung der zur Unterstützung ihres Wachstums erforderlichen Blutgefäße auf Angiogenese angewiesen sind. Zu diesen festen Tumoren zählen die Monozytenleukämie, Hirn-, Urogenital-, Lymphsystem-, Magen-, Kehlkopf- und Lungenkarzinom, darunter Lungenadenokarzinom und kleinzelliges Lungenkarzinom.

Zu weiteren Beispielen fester Tumore zählen Karzinome, bei denen eine Überexpression oder Aktivierung von Raf-aktivierenden Onkogenen (z.B. K-ras, erb-B) beobachtet wird. Zu diesen Karzinomen zählen Bauchspeicheldrüsen- und Brustkarzinom. Hemmstoffe dieser Tyrosinkinasen und/oder Raf-Kinasen eignen sich daher zur Vorbeugung und Behandlung von proliferativen Krankheiten, die durch diese Enzyme bedingt sind.

Die angiogene Aktivität des VEGF ist nicht auf Tumore beschränkt. Der VEGF ist auch für die bei diabetischer Retinopathie in bzw. in der Nähe der Retina produzierte angiogene Aktivität verantwortlich. Dieses

5 Gefäßwachstum in der Retina führt zu verminderter Sehkraft und schließlich zur Erblindung. Die VEGF-mRNA- und -protein-Spiegel im Auge, die zur Gefäßneubildung führen, werden durch Leiden wie Netzhautvenenokklusion beim Primaten sowie verringertem pO₂-Spiegel bei der Maus, weiter erhöht. Intraokular injizierte monoklonale anti-VEGF-Antikörper oder VEGF-Rezeptor-Immunkonjugate, hemmen sowohl im Primaten- als auch im Nagetiermodell die Gefäßneubildung im Auge. Unabhängig vom Grund der Induktion des VEGF bei der diabetischen Retinopathie des Menschen, eignet sich die Hemmung des VEGFR im Auge zur Behandlung dieser Krankheit.

15 Die Expression eines VEGF-bindenden Konstrukts von Flk-1, Flt-1, dem zur Entfernung der zytoplasmatischen Tyrosinkinasedomänen, jedoch unter Beibehaltung eines Membranankers, verkürzten Maus-KDR-Rezeptorhomologs, in Viren stoppt praktisch das Wachstum eines transplantierbaren Glioblastoms bei der Maus, vermutlich aufgrund des dominant-negativen Mechanismus der Heterodimerbildung mit transmembranösen Endothelzellen-VEGF-Rezeptoren. Embryostammzellen, die in der Nacktmaus üblicherweise in Form von festen Tumoren wachsen, bilden bei Knock-out aller beider VEGF-Allele keine nachweisbaren Tumore. Aus diesen Daten gemeinsam geht die Rolle des VEGF beim Wachstum fester Tumore hervor. Die Hemmung von KDR bzw. Flt-1 ist an der pathologischen Angiogenese beteiligt, und Hemmstoffe dieser Rezeptoren eignen sich zur Behandlung von Krankheiten, bei denen Angiogenese einen Teil der Gesamtpathologie, z.B. Entzündung, diabetische Retina-Vaskularisierung sowie verschiedene Formen von Krebs, darstellt, da bekannt ist, dass das Tumorwachstum angiogeneseabhängig ist (Weidner et al., N. Engl. J. Med., 324, S. 1-8, 1991).

35 Die vorliegende Erfindung richtet sich auf die Verwendung von Verbindungen der Formel I, die VEGFR regulieren, modulieren oder hemmen können, zur Vorbeugung und/oder Behandlung von

Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen deshalb bei der Behandlung gewisser Krebsformen einsetzen, sowie bei durch pathologische Angiogenese bedingten Erkrankungen wie diabetische Retinopathie oder Entzündungen.

Weiterhin können Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von VEGFR verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter VEGFR-Aktivität.

Bei Angiopoieten 1 (Ang1), einem Liganden für die endothelspezifische Rezeptor-Tyrosinkinase TIE-2, handelt es sich um einen neuen angiogenen Faktor (Davis et al, Cell, 1996, 87:1161-1169; Partanen et al, Mol. Cell Biol., 12:1698-1707 (1992); US-Patent Nr. 5,521,073; 5,879,672; 5,877,020; und 6,030,831). Das Akronym TIE steht für „Tyrosinkinase mit Ig- und EGF-Homologiedomänen“. TIE wird zur Identifizierung einer Klasse von Rezeptor-Tyrosinkinasen verwendet, die ausschließlich in Gefäßendothelzellen und frühen hämopoietischen Zellen exprimiert werden. TIE-Rezeptorkinasen sind typischerweise durch das Vorhandensein einer EGF-ähnlichen Domäne und einer Immunglobulin (Ig)-ähnlichen Domäne charakterisiert, die aus extrazellulären Faltungseinheiten, die durch Disulfidbrückenbindungen zwischen den Ketten stabilisiert sind, besteht (Partanen et al., Curr. Topics Microbiol. Immunol., 1999, 237:159-172). Im Gegensatz zu VEGF, der seine Funktion während der frühen Stadien in der Gefäßentwicklung ausübt, wirken Ang1 und sein Rezeptor TIE-2 während der späteren Stadien in der Gefäßentwicklung, d.h. während der Gefäßumbildung (Umbildung bezieht sich auf die Bildung eines Gefäßlumens) und Reifung (Yancopoulos et al., Cell, 1998, 93:661-664; Peters, K.G., Circ. Res., 1998, 83(3):342-3; Suri et al., Cell 87, 1171-1180 (1996)).

Demzufolge würde man erwarten, dass eine Hemmung von TIE-2 die Umbildung und Reifung eines durch Angiogenese initiierten neuen Gefäßsystems und dadurch den Angiogenese-prozeß unterbrechen sollte. Weiterhin würde eine Hemmung an der Kinasedomäne-Bindungsstelle von VEGFR-2 die Phosphorylierung von Tyrosinresten blockieren und dazu dienen, die Initiation der Angiogenese zu unterbrechen. Daher darf man annehmen, dass die Hemmung von TIE-2 und/oder VEGFR-2 die Tumorangiogenese verhindern und dazu dienen sollte, das Tumorstadium zu verlangsamen oder vollständig zu beseitigen.

Dementsprechend könnte man mit Inhibitoren von TIE-2 und/oder VEGFR-2 eine Behandlung von Krebs und anderen mit unangemessener Angiogenese einhergehenden Erkrankungen bereitstellen.

Die Verbindungen der Formel I können die TIE-2 regulieren, modulieren oder hemmen und sind somit geeignet zur Vorbeugung und/oder Behandlung von Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität. Insbesondere lassen sich die Verbindungen deshalb zur Herstellung von Arzneimitteln verwenden zur Prophylaxe und/oder Behandlung gewisser Krebsformen, sowie bei durch pathologische Angiogenese bedingten Erkrankungen wie diabetische Retinopathie oder Entzündungen.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I zur Isolierung und zur Untersuchung der Aktivität oder Expression von TIE-2 verwendet werden. Außerdem eignen sie sich insbesondere zur Verwendung in diagnostischen Verfahren zu Erkrankungen im Zusammenhang mit unregulierter oder gestörter TIE-2-Aktivität.

Weiterhin können die Verbindungen der Formel I verwendet werden, um bei gewissen existierenden Krebschemotherapien und -bestrahlungen additive oder synergistische Effekte bereitzustellen, und/oder können dazu

verwendet werden, um die Wirksamkeit gewisser existierender Krebschemotherapien und -bestrahlungen wiederherzustellen.

5 Die vorliegende Erfindung betrifft weiterhin vorzugsweise die Verwendung der Verbindungen der Formel I zur Inhibition von Raf-Kinasen.

10 Protein-Phosphorylierung ist ein fundamentaler Prozess für die Regulation von Zellfunktionen. Die koordinierte Wirkung von sowohl Proteinkinasen als auch Phosphatasen kontrolliert die Phosphorylierungsgrade und folglich die Aktivität spezifischer Zielproteine. Eine der vorherrschenden Rollen der Protein-Phosphorylierung ist bei der Signaltransduktion, wenn
15 extrazelluläre Signale amplifiziert und durch eine Kaskade von Protein-Phosphorylierungs- und Dephosphorylierungsereignissen, z. B. im $p21^{ras}$ /raf-Weg propagiert werden.

20 Das $p21^{ras}$ -Gen wurde als ein Onkogen der Harvey- und Kirsten-Ratten-Sarkom-Viren (H-Ras bzw. K-Ras) entdeckt. Beim Menschen wurden charakteristische Mutationen im zellulären Ras-Gen (c-Ras) mit vielen verschiedenen Krebstypen in Verbindung gebracht. Von diesen mutanten Allelen, die Ras konstitutiv aktiv machen, wurde gezeigt, dass sie Zellen, wie zum Beispiel die murine Zelllinie NIH 3T3, in Kultur transformieren.

25 Das $p21^{ras}$ -Onkogen ist ein wichtiger beitragender Faktor bei der Entwicklung und Progression humaner solider Karzinome und ist bei 30 % aller humanen Karzinome mutiert (Bolton et al. (1994) Ann. Rep. Med. Chem., 29, 165-74; Bos. (1989) Cancer Res., 49, 4682-9). In seiner normalen,
30 nicht mutierten Form ist das Ras-Protein ein Schlüsselement der Signaltransduktionskaskade, die durch Wachstumsfaktor-Rezeptoren in fast allen Geweben gesteuert wird (Avruch et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 279-83).

35

Biochemisch ist Ras ein Guanin-Nukleotid-bindendes Protein, und das Zyklieren zwischen einer GTP-gebundenen aktivierten und einer GDP-gebundenen ruhenden Form wird von Ras-endogener GTPase-Aktivität und anderen Regulatorproteinen strikt kontrolliert. Das Ras-Genprodukt bindet an Guanintriphosphat (GTP) und Guanindiphosphat (GDP) und hydrolysiert GTP zu GDP. Ras ist im GTP-gebundenen Zustand aktiv. In den Ras-Mutanten in Krebszellen ist die endogene GTPase-Aktivität abgeschwächt, und folglich gibt das Protein konstitutive Wachstumssignale an „Downstream“-Effektoren, wie zum Beispiel an das Enzym Raf-Kinase ab. Dies führt zum krebsartigen Wachstum der Zellen, die diese Mutanten tragen (Magnuson et al. (1994) Semin. Cancer Biol., 5, 247-53). Das Ras-Proto-Onkogen benötigt ein funktionell intaktes C-Raf-1-Proto-Onkogen, um in höheren Eukaryoten durch Rezeptor- und Nicht-Rezeptor-Tyrosin-Kinasen initiierte Wachstums- und Differenzierungssignale zu transduzieren.

Aktiviertes Ras ist für die Aktivierung des C-Raf-1-Proto-Onkogens notwendig, die biochemischen Schritte, durch die Ras die Raf-1-Protein-(Ser/Thr)-Kinase aktiviert, sind jedoch inzwischen gut charakterisiert. Es wurde gezeigt, dass das Inhibieren des Effekts von aktivem Ras durch Inhibition des Raf-Kinase-Signalwegs mittels Verabreichung von deaktivierenden Antikörpern gegen Raf-Kinase oder mittels Koexpression dominanter negativer Raf-Kinase oder dominanter negativer MEK (MAPKK), dem Substrat der Raf-Kinase, zur Reversion transformierter Zellen zum normalen Wachstumsphänotyp führt, siehe: Daum et al. (1994) Trends Biochem. Sci., 19, 474-80; Fridman et al. (1994) J Biol. Chem., 269, 30105-8. Kolch et al. (1991) Nature, 349, 426-28) und zur Besprechung Weinstein-Oppenheim et al. Pharm. & Therap. (2000), 88, 229-279.

Auf ähnliche Weise wurde die Inhibition von Raf-Kinase (durch Antisense-Oligodesoxynukleotide) in vitro und in vivo mit der Inhibition des Wachstums einer Reihe verschiedener humaner Tumortypen in Beziehung

gebracht (Monia et al., Nat. Med. 1996, 2, 668-75; Geiger et al. (1997), Clin. Cancer Res. 3(7):1179-85; Lau et al. (2002), Antisense Nucl. Acid. Drug Dev. 12(1): 11-20; Mc Phillips et al. (2001), Br. J. Cancer 85(11): 1754-8).

5

Raf-Serin- und Threonin-spezifische Protein-Kinasen sind cytosolische Enzyme, die das Zellwachstum in einer Reihe verschiedener Zellsysteme stimulieren (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook; T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.) Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184; Rapp, U.R., et al. (1990) Inv Curr. Top. Microbiol. Immunol. Potter und Melchers (Hrsg.), Berlin, Springer-Verlag 166:129-139).

15

Drei Isozyme wurden charakterisiert:

20

C-Raf (Raf-1) (Bonner, T.I., et al. (1986) Nucleic Acids Res. 14:1009-1015). A-Raf (Beck, T.W., et al. (1987) Nucleic Acids Res. 15:595-609), und B-Raf (Qkawa, S., et al. (1998) Mol. Cell. Biol. 8:2651-2654; Sithanandam, G. et al. (1990) Oncogene:1775). Diese Enzyme unterscheiden sich durch ihre Expression in verschiedenen Geweben. Raf-1 wird in allen Organen und in allen Zelllinien, die untersucht wurden, exprimiert, und A- und B-Raf werden in Urogenital- bzw. Hirngeweben exprimiert (Storm, S.M. (1990) Oncogene 5:345-351).

25

Raf-Gene sind Proto-Onkogene: Sie können die maligne Transformation von Zellen initiieren, wenn sie in spezifisch veränderten Formen exprimiert werden. Genetische Veränderungen, die zu onkogener Aktivierung führen, erzeugen eine konstitutiv aktive Proteinkinase durch Entfernung oder Interferenz mit einer N-terminalen negativen Regulatordomäne des Proteins (Heidecker, G., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:2503-2512; Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T.

30

35

- 5 Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo). Mikroinjektion in NIH 3T3-Zellen von onkogen aktivierten, aber nicht Wildtyp-Versionen des mit Expressionsvektoren von Escherichia coli präparierten Raf-Proteins führt zu morphologischer Transformation und stimuliert die DNA-Synthese (Rapp, U.R., et al. (1987) in Oncogenes and Cancer; S. A. Aaronson, J. Bishop, T. Sugimura, M. Terada, K. Toyoshima, und P. K. Vogt (Hrsg.) Japan Scientific Press, Tokyo; Smith, M. R., et al. (1990) Mol. Cell. Biol. 10:3828-3833).
- 10 Aktivierende Mutanten von B-Raf wurden in verschiedenen menschlichen Krebsarten identifiziert, z.B. des Darms, der Eierstöcke, Melanomen und Sarkomen (Davies, H. et al. (2002), Nature 417, 949-945; publiziert online 9. Juni 2002, 10.1038/nature00766). Überwiegende Mutation ist eine
- 15 einzige phosphomimetische Substitution in der Kinase-Aktivierungsdomäne (V599E), die zu einer konstitutiven Kinaseaktivität und Transformation von NIH3T3-Zellen führt.
- 20 Folglich ist aktiviertes Raf-1 ein intrazellulärer Aktivator des Zellwachstums. Raf-1-Protein-Serin-Kinase ist ein Kandidat für den „Downstream“-Effektor der Mitogen-Signaltransduktion, da Raf-Onkogene dem Wachstumsarrest begegnen, der aus einer Blockade zellulärer Ras-Aktivität aufgrund einer zellulären Mutation (Ras-revertante Zellen) oder Mikro-
- 25 injektion von Anti-Ras-Antikörpern resultiert (Rapp, U.R., et al. (1988) in The Oncogene Handbook, T. Curran, E.P. Reddy und A. Skalka (Hrsg.), Elsevier Science Publishers; Niederlande, S. 213-253; Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543).
- 30 Die C-Raf-Funktion ist für die Transformation durch eine Reihe verschiedener Membran-gebundener Onkogene und für die Wachstumsstimulation durch in Sera enthaltene Mitogene erforderlich (Smith, M.R., et al. (1986) Nature (London) 320:540-543). Raf-1-Protein-Serin-Kinase-Aktivität wird
- 35 durch Mitogene über die Phosphorylierung reguliert (Morrison, D.K., et al. (1989) Cell 58:648-657), welche auch die subzelluläre Verteilung bewirkt

(Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184. Zu Raf-1-aktivierenden Wachstumsfaktoren zählen der aus Thrombozyten stammende Wachstumsfaktor (PDGF) (Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), der Kolonien-stimulierende Faktor (Baccarini, M., et al. (1990) EMBO J. 9:3649-3657), Insulin (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118), der epidermale Wachstumsfaktor (EGF) (Morrison, R.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859), Interleukin-2 (Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88:1227) und Interleukin-3 und der Granulozyten-Makrophagen-Kolonien-stimulierende Faktor (Carroll, M.P., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:19812-19817).

Nach der Mitogen-Behandlung von Zellen transloziert die transient aktivierte Raf-1-Protein-Serin-Kinase in den perinukleären Bereich und den Nukleus (Olah, Z., et al. (1991) Exp. Brain Res. 84:403; Rapp, U.R., et al. (1988) Cold Spring Harbor Sym. Quant. Biol. 53:173-184). Zellen, die aktiviertes Raf enthalten, sind in ihrem Genexpressionsmuster verändert (Heidecker, G., et al. (1989) in Genes and signal transduction in multistage carcinogenesis, N. Colburn (Hrsg.), Marcel Dekker, Inc., New York, S. 339-374) und Raf-oncogenes activate transcription from Ap-1/PEA3-dependent promoters in transient transfection assays (Jamal, S., et al. (1990) Science 344:463-466; Kaibuchi, K., et al. (1989) J. Biol. Chem. 264:20855-20858; Wasylyk, C., et al. (1989) Mol. Cell. Biol. 9:2247-2250).

Es gibt mindestens zwei unabhängige Wege für die Raf-1-Aktivierung durch extrazelluläre Mitogene: Einen, der Proteinkinase C (KC) beinhaltet, und einen zweiten, der durch Protein-Tyrosin-Kinasen initiiert wird (Blackshear, P.J., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12131-12134; Kovacina, K.S., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:12115-12118; Morrison, D.K., et al. (1988) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:8855-8859; Siegel, J.N., et al. (1990) J. Biol. Chem. 265:18472-18480; Turner, B.C., et al. (1991) Proc. Natl. Acad. Sci.

USA 88:1227). In jedem Fall beinhaltet die Aktivierung Raf-1-Protein-Phosphorylierung. Raf-1-Phosphorylierung kann eine Folge einer Kinase-Kaskade sein, die durch Autophosphorylierung amplifiziert wird, oder kann vollkommen durch Autophosphorylierung hervorgerufen werden, die durch Bindung eines vermutlichen Aktivierungsliganden an die Raf-1-Regulator-domäne, analog zur PKC-Aktivierung durch Diacylglycerol initiiert wird (Nishizuka, Y. (1986) Science 233:305-312).

Einer der Hauptmechanismen, durch den die Zellregulation bewirkt wird, ist durch die Transduktion der extrazellulären Signale über die Membran, die wiederum biochemische Wege in der Zelle modulieren. Protein-Phosphorylierung stellt einen Ablauf dar, über den intrazelluläre Signale von Molekül zu Molekül propagiert werden, was schließlich in einer Zellantwort resultiert. Diese Signaltransduktionskaskaden sind hoch reguliert und überlappen häufig, wie aus dem Vorliegen vieler Proteinkinasen wie auch Phosphatasen hervorgeht. Phosphorylierung von Proteinen tritt vorwiegend bei Serin-, Threonin- oder Tyrosinresten auf, und Proteinkinasen wurden deshalb nach ihrer Spezifität des Phosphorylierungsortes, d. h. der Serin-/Threonin-Kinasen und Tyrosin-Kinasen klassifiziert. Da Phosphorylierung ein derartig weit verbreiteter Prozess in Zellen ist und da Zellphänotypen größtenteils von der Aktivität dieser Wege beeinflusst werden, wird zur Zeit angenommen, dass eine Anzahl von Krankheitszuständen und/oder Erkrankungen auf entweder abweichende Aktivierung oder funktionelle Mutationen in den molekularen Komponenten von Kinasekaskaden zurückzuführen sind. Folglich wurde der Charakterisierung dieser Proteine und Verbindungen, die zur Modulation ihrer Aktivität fähig sind, erhebliche Aufmerksamkeit geschenkt (Übersichtsartikel siehe: Weinstein-Oppenheimer et al. Pharma. & Therap., 2000, 88, 229-279).

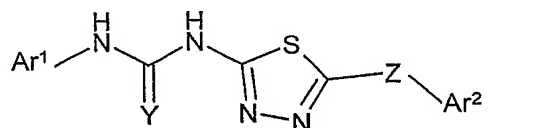
Es wurde überraschend gefunden, dass Verbindungen der Formel I mit Signalwegen, besonders mit den hierin beschriebenen Signalwegen und

bevorzugt dem Raf-Kinase-Signalweg interagieren können. Die Verbindungen der Formel I zeigen bevorzugt eine vorteilhafte biologische Aktivität, die in auf Enzymen basierenden Assays, zum Beispiel Assays wie hierin beschrieben, leicht nachweisbar ist. In derartigen auf Enzymen basierenden Assays zeigen und bewirken die Verbindungen der Formel I bevorzugt einen inhibierenden Effekt, der gewöhnlich durch IC_{50} -Werte in einem geeigneten Bereich, bevorzugt im mikromolaren Bereich und bevorzugter im nanomolaren Bereich dokumentiert wird.

Da das Enzym ein „Downstream“- Effektor von $p21^{ras}$ ist, erweisen sich die Inhibitoren in pharmazeutischen Zusammensetzungen für die human- oder veterinärmedizinische Anwendung als nützlich, wenn Inhibition des Raf-KinaseWeges, z. B. bei der Behandlung von Tumoren und/oder durch Raf-Kinase vermitteltem krebsartigen Zellwachstum, angezeigt ist. Die Verbindungen sind insbesondere nützlich bei der Behandlung solider Karzinome bei Mensch und Tier, z. B. von murinem Krebs, da die Progression dieser Krebse abhängig ist von der Ras-Protein-Signaltransduktionskaskade und deshalb auf die Behandlung durch Unterbrechung der Kaskade, d. h. durch Inhibition der Raf-Kinase, anspricht. Dementsprechend werden die Verbindungen der Formel I oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Salz davon für die Behandlung von Krankheiten verabreicht, die durch den Raf-Kinase-Weg vermittelt werden, besonders Krebs, einschließlich solider Karzinome, wie zum Beispiel Karzinome (z. B. der Lungen, des Pankreas, der Schilddrüse, der Harnblase oder des Kolons), myeloische Erkrankungen (z. B. myeloische Leukämie) oder Adenome (z. B. villöses Kolonadenom), pathologische Angiogenese und metastatische Zellmigration. Die Verbindungen sind ferner nützlich bei der Behandlung der Komplementaktivierungs-abhängigen chronischen Entzündung (Niculescu et al. (2002) Immunol. Res., 24:191-199) und durch HIV-1 (Human Immunodeficiency Virus Typ 1) induzierte Immunschwäche (Popik et al. (1998) J Virol, 72: 6406-6413), Infektionserkrankung, Influenza A virus

(Pleschka, S. et al. (2001), Nat. Cell. Biol., 3(3):301-5) und *Helicobacter pylori* infektion (Wessler, S. et al. (2002), FASEB J., 16(3): 417-9).

Wie hierin besprochen, sind diese Signalwege für verschiedene Erkrankungen relevant. Dementsprechend sind die Verbindungen der Formel I nützlich bei der Prophylaxe und/oder Behandlung von Erkrankungen, die von den genannten Signalwegen durch Interaktion mit einem oder mehreren der genannten Signalwege abhängig sind. Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist deshalb die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I



worin

- Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
- Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,
- Y O, S, CH-NO_2 , C(CN)_2 oder N-R^4 ,
- Z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}-$, $-\text{CHA}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(=O)}-$, $-\text{CH(OA)}-$, $-(\text{CHA})_n\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{O(CH}_2)_n-$, $-\text{O(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$, $-\text{S(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NH(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NA}-$, $-\text{NA(CH}_2)_n-$, $-\text{CHHal}-$ oder $-\text{C(Hal)}_2-$,
- Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,
- R^1 , R^2 unabhängig voneinander A, Ar' , OR^3 , SR^3 , OAr' , SAr' , $\text{N(R}^3)_2$, NHAr' , Hal, NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^3$, $(\text{CH}_2)_n\text{CON(R}^3)_2$, COR^3 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{Ar}'$, NHCOA , NHCOAr' , NHSO_mA , $\text{NHSO}_m\text{Ar}'$, $\text{SO}_2\text{N(R}^3)_2$, $\text{O(CH}_2)_n-\text{N(R}^3)_2$, $\text{O(CH}_2)_n\text{NHR}^3$, $\text{O(CH}_2)_n\text{NA}_2$,

- $O(CH_2)_n C(CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$, $NH(CH_2)_n (CH_3)_2 (CH_2)_n N(R^3)_2$,
 $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m A$, $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m N(R^3) A$,
 $O(CH_2)_n N(R^3) SO_m Ar'$, $(CH_2)_n N(R^3) SO_m A$,
 $(CH_2)_n N(R^3) SO_m N(R^3) A$, $(CH_2)_n N(R^3) SO_m Ar'$, $O(CH_2)_n SO_m A$,
 $O(CH_2)_n SO_m N(R^3) A$, $O(CH_2)_n SO_m Ar'$, $(CH_2)_n SO_m A$,
 $(CH_2)_n SO_m N(R^3) A$, $(CH_2)_n SO_m Ar'$, $-NH-(CH_2)_n -NH_2$, $-NH-$
 $(CH_2)_n -NHA$, $-NH-(CH_2)_n -NA_2$, $-NA-(CH_2)_n -NH_2$, $-NA-(CH_2)_n -$
 NHA , $-NA-(CH_2)_n -NA_2$, $-O-(CH_2)_n -Het^1$ oder Het^1 ,
- R^3 H, A oder $(CH_2)_n Ar'$,
 R^4 H, CN, OH, A, $(CH_2)_m Ar'$, COR^3 , $COAr'$, $S(O)_m A$ oder
 $S(O)_m Ar'$,
 Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 ,
 $NHPh$, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_n COOH$, $(CH_2)_n COOA$,
 $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, CHO, COA, $S(O)_m A$,
 $S(O)_m Ph$, $NHCOA$, $NHCOPh$, $NHSO_2 A$, $NHSO_2 Ph$ oder
 $SO_2 NH_2$ substituiertes Phenyl,
 Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal,
 CN, COOR, COOH, NH_2 , NO_2 , OH oder OA substituiertes
 Phenyl,
 Het^1 einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O-
 und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder
 dreifach durch Hal, A, OA, CN, $(CH_2)_n OH$, $(CH_2)_n Hal$, NH_2 ,
 $=NH$, $=N-OH$, $=N-OA$ und/oder Carbonylsauerstoff ($=O$)
 substituiert sein kann,
 A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch
 F und/oder Chlor ersetzt sein können,
 Hal F, Cl, Br oder I,
 n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
 m 0, 1 oder 2,
 bedeuten,

5 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

10 Die Verbindungen der Formel I wirken als Promotoren oder Inhibitoren, insbesondere als Inhibitoren der hierin beschriebenen Signalwege, vorzugsweise als Inhibitoren des Raf-Kinase-Weges.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen gemäß der Formel I zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die dadurch gekennzeichnet ist, dass die Krankheiten durch Tyrosin- und/oder Raf-Kinase/n verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

20 Die Verbindungen der Formel I sind besonders wirksam bei Erkrankungen die durch die Raf-Kinasen A-Raf, B-Raf und C-Raf-1 verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden. Gegenstand der Erfindung ist daher weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Behandlung und/oder Prophylaxe von Krankheiten, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie durch A-Raf-, B-Raf- und/oder Raf-1-Kinase verursacht, vermittelt und/oder propagiert werden.

25 Gewöhnlich werden die hier besprochenen Erkrankungen in zwei Gruppen eingeteilt, in hyperproliferative und nicht-hyperproliferative Erkrankungen.

30 Hyperproliferative Erkrankungen sind Erkrankungen, die mit einer stark erhöhten Zellteilung einhergehen, wie beispielsweise Psoriasis, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie und Krebs. Bevorzugt ist die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung.

Die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung, die eine krebsartige Erkrankung ist, ist besonders bevorzugt.

5

Krebsartige Erkrankungen, denen/die erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel I vorgebeugt/behandelt werden können, sind insbesondere Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie. Besonders bevorzugt ist daher die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung der krebsartigen Erkrankungen Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphome, chronische Leukämie und akute Leukämie.

10

15

20

25

30

35

Hyperproliferative Erkrankungen, die nicht krebsartig sind, denen aber erfindungsgemäß mit den Verbindungen der Formel I vorgebeugt oder die mit diesen Verbindungen behandelt werden können, sind insbesondere Psoriasis, Endometriose, Vernarbung, gutartige Prostatahyperplasie. Gegenstand der Erfindung ist somit weiterhin die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer hyperproliferativen Erkrankung die nicht krebsartig ist. Bevorzugt ist dabei die nicht krebsartige Erkrankung Psoriasis, Endometriose, Vernarbung oder gutartige Prostatahyperplasie.

Erkrankungen, die im allgemeinen nicht als hyperproliferativ angesehen werden, gegen die aber die Verbindungen der Formel I eingesetzt werden können, umfassen Entzündungen, Arthritis, Helicobacter pylori Infektion,

Influenza A, immunologische Erkrankungen, Autoimmunkrankheiten und die Immunschwächekrankheit.

Gegenstand der Erfindung ist daher auch die Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I zur Prophylaxe und/oder Behandlung einer Erkrankung, die eine Entzündung, Arthritis, eine Helicobacter pylori Infektion, Influenza A, eine immunologische Erkrankung, eine Autoimmunkrankheiten oder eine Immunschwächekrankheit ist.

Es kann gezeigt werden, dass die Verbindungen der Formel I in einem Xenotransplantat-Tumor-Modell eine in vivo antiproliferative Wirkung aufweisen. Die Verbindungen der Formel I werden an einen Patienten mit einer hyperproliferativen Erkrankung verabreicht, z. B. zur Inhibition des Tumorwachstums, zur Verminderung der mit einer lymphoproliferativen Erkrankung einhergehenden Entzündung, zur Inhibition der Transplantatabstoßung oder neurologischer Schädigung aufgrund von Gewebereparatur usw. Die vorliegenden Verbindungen sind nützlich für prophylaktische oder therapeutische Zwecke. Wie hierin verwendet, wird der Begriff „Behandeln“ als Bezugnahme sowohl auf die Verhinderung von Krankheiten als auch die Behandlung vorbestehender Leiden verwendet. Die Verhinderung von Proliferation wird durch Verabreichung der Verbindungen der Formel I vor Entwicklung der evidenten Krankheit, z. B. zur Verhinderung des Tumorwachstums, Verhinderung metastatischen Wachstums, der Herabsetzung von mit kardiovaskulärer Chirurgie einhergehenden Restenosen usw. erreicht. Als Alternative werden die Verbindungen zur Behandlung andauernder Krankheiten durch Stabilisation oder Verbesserung der klinischen Symptome des Patienten verwendet.

Der Wirt oder Patient kann jeglicher Säugerspezies angehören, z. B. einer Primatenspezies, besonders Menschen; Nagetieren, einschließlich Mäusen, Ratten und Hamstern; Kaninchen; Pferden, Rindern, Hunden,

Katzen usw. Tiermodelle sind für experimentelle Untersuchungen von Interesse, wobei sie ein Modell zur Behandlung einer Krankheit des Menschen zur Verfügung stellen.

5 Die Empfindlichkeit einer bestimmten Zelle gegenüber der Behandlung mit den Verbindungen der Formel I kann durch Testen in vitro bestimmt werden. Typischerweise wird eine Kultur der Zelle mit einer erfindungsgemäßen Verbindung bei verschiedenen Konzentrationen für
10 eine Zeitdauer kombiniert, die ausreicht, um dem Wirkstoff zu ermöglichen, Zelltod zu induzieren oder Migration zu inhibieren, gewöhnlich zwischen ungefähr einer Stunde und einer Woche. Zum Testen in vitro können kultivierte Zellen aus einer Biopsieprobe verwendet werden. Die nach der Behandlung zurückbleibenden lebensfähigen Zellen werden dann gezählt.
15 Die Dosis variiert abhängig von der verwendeten spezifischen Verbindung, der spezifischen Erkrankung, dem Patientenstatus usw.. Typischerweise ist eine therapeutische Dosis ausreichend, um die unerwünschte Zellpopulation im Zielgewebe erheblich zu vermindern, während die
20 Lebensfähigkeit des Patienten aufrechterhalten wird. Die Behandlung wird im Allgemeinen fortgesetzt, bis eine erhebliche Reduktion vorliegt, z. B. mindestens ca. 50 % Verminderung der Zelllast und kann fortgesetzt werden, bis im Wesentlichen keine unerwünschten Zellen mehr im Körper
25 nachgewiesen werden.

Zur Identifizierung eines Signalübertragungswegs und zum Nachweis von Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Signalübertragungswegen wurden von verschiedenen Wissenschaftlern geeignete Modelle oder
30 Modellsysteme entwickelt, z.B. Zellkulturmodelle (z.B. Khwaja et al., EMBO, 1997, 16, 2783-93) und Modelle transgener Tiere (z.B. White et al., Oncogene, 2001, 20, 7064-7072). Zur Bestimmung bestimmter Stufen in der Signalübertragungskaskade können wechselwirkende Verbindungen
35 genutzt werden, um das Signal zu modulieren (z.B. Stephens et al., Biochemical J., 2000, 351, 95-105). Die Verbindungen der Formel I können

auch als Reagenzien zur Testung kinaseabhängiger Signalübertragungswege in Tieren und/oder Zellkulturmodellen oder in den in dieser Anmeldung genannten klinischen Erkrankungen verwendet werden.

5 Die Messung der Kinaseaktivität ist eine dem Fachmann wohlbekannte Technik. Generische Testsysteme zur Bestimmung der Kinaseaktivität mit Substraten, z.B. Histon (z.B. Alessi et al., FEBS Lett. 1996, 399, 3, Seiten 333-338) oder dem basischen Myelinprotein sind in der Literatur
10 beschrieben (z.B. Campos-González, R. und Glenney, Jr., J.R. 1992, J. Biol. Chem. 267, Seite 14535).

Zur Identifikation von Kinase-Inhibitoren stehen verschiedene Assay-Systeme zur Verfügung z.B. Walters et al., Nature Drug Discovery 2003, 2; 259-266). Beim Scintillation-Proximity-Assay (Sorg et al., J. of
15 Biomolecular Screening, 2002, 7, 11-19) und dem FlashPlate-Assay wird die radioaktive Phosphorylierung eines Proteins oder Peptids als Substrat mit γ ATP gemessen. Bei Vorliegen einer inhibitorischen Verbindung ist kein oder ein vermindertes radioaktives Signal nachweisbar. Ferner sind
20 die Homogeneous Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer- (HTR-FRET-) und Fluoreszenzpolarisations- (FP-) Technologien als Assay-Verfahren nützlich (Sills et al., J. of Biomolecular Screening, 2002, 191-214).

25 Andere nicht radioaktive ELISA-Assay-Verfahren verwenden spezifische Phospho-Antikörper (Phospho-AK). Der Phospho-AK bindet nur das phosphorylierte Substrat. Diese Bindung ist mit einem zweiten Peroxidase-konjugierten Anti-Schaf-Antikörper durch Chemilumineszenz nachweisbar
30 (Ross et al., Biochem. J, 2002, 977-781).

Es gibt viele mit einer Deregulation der Zellproliferation und des Zelltods (Apoptose) einhergehende Erkrankungen. Die Leiden von Interesse
35 schließen die folgenden Leiden ein, sind aber nicht darauf beschränkt. Die Verbindungen der Formel I sind nützlich bei der Behandlung einer Reihe

verschiedener Leiden, bei denen Proliferation und/oder Migration glatter Muskelzellen und/oder Entzündungszellen in die Intimaschicht eines Gefäßes vorliegt, resultierend in eingeschränkter Durchblutung dieses Gefäßes, z. B. bei neointimalen okklusiven Läsionen. Zu okklusiven Transplantat-Gefäßerkrankungen von Interesse zählen Atherosklerose, koronare Gefäßerkrankung nach Transplantation, Venentransplantatstenose, peri-anastomotische Prothesenrestenose, Restenose nach Angioplastie oder Stent-Platzierung und dergleichen.

Erfindungsgemäß verwendbar sind auch die optisch aktiven Formen (Stereoisomeren), die Enantiomeren, die Racemate, die Diastereomeren sowie die Hydrate und Solvate der Verbindungen der Formel I. Unter Solvate der Verbindungen werden Anlagerungen von inerten Lösungsmittelmolekülen an die Verbindungen verstanden, die sich aufgrund ihrer gegenseitigen Anziehungskraft ausbilden. Solvate sind z.B. Mono- oder Dihydrate oder Alkoholate.

Unter pharmazeutisch verwendbaren Derivaten versteht man z.B. die Salze der Verbindungen der Formel I als auch sogenannte Prodrug-Verbindungen.

Unter Prodrug-Derivaten versteht man mit z. B. Alkyl- oder Acylgruppen, Zuckern oder Oligopeptiden abgewandelte Verbindungen der Formel I, die im Organismus rasch zu den wirksamen Verbindungen der Formel I gespalten werden.

Hierzu gehören auch bioabbaubare Polymerderivate der Verbindungen der Formel I, wie dies z. B. in Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995) beschrieben ist.

Der Ausdruck "wirksame Menge" bedeutet die Menge eines Arzneimittels oder eines pharmazeutischen Wirkstoffes, die eine biologische oder medizinische Antwort in einem Gewebe, System, Tier oder Menschen hervorruft, die z.B. von einem Forscher oder Mediziner gesucht oder erstrebt wird.

Darüber hinaus bedeutet der Ausdruck "therapeutisch wirksame Menge" eine Menge, die, verglichen zu einem entsprechenden Subjekt, das diese Menge nicht erhalten hat, folgendes zur Folge hat: verbesserte Heilbehandlung, Heilung, Prävention oder Beseitigung einer Krankheit, eines Krankheitsbildes, eines Krankheitszustandes, eines Leidens, einer Störung oder von Nebenwirkungen oder auch die Verminderung des Fortschreitens einer Krankheit, eines Leidens oder einer Störung. Die Bezeichnung "therapeutisch wirksame Menge" umfasst auch die Mengen, die wirkungsvoll sind, die normale physiologische Funktion zu erhöhen.

Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung von Mischungen der Verbindungen der Formel I, z.B. Gemische zweier Diastereoisomere z.B. im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 oder 1:1000. Besonders bevorzugt handelt es sich dabei um Mischungen stereoisomere Verbindungen.

Vor- und nachstehend haben die Reste Y, Z, Ar¹ und Ar², die bei der Formel I angegebenen Bedeutungen, sofern nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

A bedeutet Alkyl, ist unverzweigt (linear) oder verzweigt, und hat 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 oder 10 C-Atome. A bedeutet vorzugsweise Methyl, weiterhin Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, ferner auch Pentyl, 1-, 2- oder 3-Methylbutyl, 1,1-, 1,2- oder 2,2-Dimethylpropyl, 1-Ethylpropyl, Hexyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Methylpentyl, 1,1-, 1,2-, 1,3-, 2,2-, 2,3- oder 3,3-Dimethylbutyl, 1- oder 2-Ethylbutyl, 1-Ethyl-1-methylpropyl, 1-Ethyl-2-methylpropyl, 1,1,2- oder 1,2,2-Trimethylpropyl, weiter bevorzugt z.B. Trifluormethyl.

A bedeutet ganz besonders bevorzugt Alkyl mit 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 C-Atomen, vorzugsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,

sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Trifluormethyl, Pentafluorethyl oder 1,1,1-Trifluorethyl. A bedeutet auch Cycloalkyl.

Cycloalkyl bedeutet vorzugsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cylopentyl, Cyclohexyl oder Cycloheptyl.

5

Alkylen ist vorzugsweise unverzweigt und bedeutet bevorzugt Methylen, Ethylen, Propylen, Butylen oder Pentylen.

10

R^1 und R^2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise z.B. A, wie z.B. Methyl oder Ethyl; Ar' , wie z.B. Phenyl, F-, Cl- oder Bromphenyl oder Toly; OR^3 , wie z.B. Hydroxy, Methoxy oder Ethoxy; SR^3 , wie z.B. SCH_3 ; OAr' , wie z.B. Phenoxy; SAr' , wie z.B. S-Phenyl; $N(R^3)_2$, wie z.B. Amino, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino oder Diethylamino; $NHAr'$, wie z.B. Anilino; Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_nCOOR^3$, wie z.B. Carboxy,

15

Methoxycarbonyl, Methoxycarbonylmethyl oder Ethoxycarbonylethyl; $(CH_2)_nCON(R^3)_2$, wie z.B. Aminocarbonyl, N-Methylaminocarbonyl, Aminocarbonylmethyl oder Dimethylaminoethyl; COR^3 , wie z.B. Formyl,

20

Acetyl oder Propionyl; $S(O)_mA$, wie z.B. Methylsulfonyl; $S(O)_mAr'$, wie z.B. Phenylsulfonyl; $NHCOA$, wie z.B. Acetamino; $NHCOAr'$, wie z.B. Phenylcarbonylamino; $NHSO_2A$, wie z.B. Methylsulfonylamino; $NHSO_2Ar'$,

25

wie z.B. Phenylsulfonylamino; $SO_mN(R^3)_2$, wie z.B. Dimethylaminosulfonyl; -
 $O-(CH_2)_n-NH_2$, wie z.B. 2-Amino-ethoxy; $-O-(CH_2)_n-NHR^3$, wie z.B. 2-Methylamino-ethoxy; $-O-(CH_2)_n-NA_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethoxy;

30

$O(CH_2)_nC(CH_3)_2(CH_2)_nN(R^3)_2$, wie z.B. $OCH_2C(CH_3)_2CH_2NH_2$; $NH(CH_2)_n(CH_3)_2(CH_2)_nN(R^3)_2$, wie z.B. $NHCH_2(CH_3)_2CH_2NH_2$; $O(CH_2)_nN(R^3)SO_mA$, wie z.B. $OCH_2NHSO_2CH_3$; $O(CH_2)_nN(R^3)SO_mN(R^3)A$, wie z.B. $OCH_2NHSO_2NHCH_3$; $O(CH_2)_nN(R^3)SO_mAr'$, wie z.B. Phenylsulfonylaminomethoxy; $(CH_2)_nN(R^3)SO_mA$, wie z.B. $CH_2NHSO_2CH_3$; $(CH_2)_nN(R^3)SO_mN(R^3)A$, wie z.B. $CH_2NHSO_2NHCH_3$; $(CH_2)_nN(R^3)SO_mAr'$, wie z.B. Phenylsulfonylaminomethyl; $O(CH_2)_nSO_mA$, wie z.B.

35

$O(CH_2)_2SO_2CH_3$; $O(CH_2)_nSO_mN(R^3)A$, wie z.B. $OCH_2SO_2NHCH_3$; $O(CH_2)_nSO_mAr'$, wie z.B. Phenylsulfonylmethoxy; $(CH_2)_nSO_mA$, wie z.B.

$\text{CH}_2\text{SO}_2\text{CH}_3$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{N}(\text{R}^3)\text{A}$, wie z.B. $\text{CH}_2\text{SO}_2\text{NHCH}_3$; $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Ar}^1$,
 wie z.B. Phenylsulfonylmethyl; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, wie z.B. 2-
 Aminoethylamino; $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, wie z.B. 2-Methylamino-ethylamino;
 $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, wie z.B. 2-Dimethylamino-ethylamino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$,
 5 wie z.B. (2-Amino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, wie z.B. (2-
 Methylamino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, wie z.B. (2-
 Dimethylamino-ethyl)-methyl-amino; $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Het}^1$, wie z.B. 2-(Pyrrolidin-
 1-yl)-ethoxy, 2-(1-Piperidin-1-yl)-ethoxy, 2-(Morpholin-4-yl)-ethoxy, 2-
 10 (Piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-ethoxy, 2-(1-Methyl-
 piperidin-4-yl)-ethoxy, 2-(4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl)-ethoxy oder 2-(4-
 Hydroxy-piperidin-1-yl)-ethoxy; oder Het^1 , wie z.B. 1-Pyrrolidiny, 1-
 Piperidiny, 4-Morpholiny, 1-Piperaziny, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-
 15 Piperidiny, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-
 Hydroxy-piperidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl, 3-Oxo-piperazin-1-yl, 2-Oxo-
 morpholin-4-yl, 3-Oxo-morpholin-4-yl, 2-Pyrrolidon-1-yl, 3-Pyrrolidon-1-yl.

R^3 bedeutet bevorzugt H, A oder Benzyl, besonders bevorzugt mit Methyl,
 20 Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, 2-Methyl-Propyl, tert.-Butyl, und ganz
 besonders bevorzugt H.

Ar^1 und Ar^2 bedeuten unabhängig voneinander vorzugsweise
 25 unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach
 durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 , NHPH, Hal,
 NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOH}$, $(\text{CH}_2)_n\text{COOA}$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONH}_2$, $(\text{CH}_2)_n\text{CONHA}$,
 $(\text{CH}_2)_n\text{CONA}_2$, CHO, COA, $\text{S}(\text{O})_m\text{A}$, $\text{S}(\text{O})_m\text{Ar}^1$, NHCOA, NACOA 1 ,
 30 NASO $_2$ A, NASO $_2$ Ph oder SO $_2$ NH $_2$ substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m-
 oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-
 Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxy-
 phenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder
 p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-Fluorphenyl, o-, m- oder p-
 35 Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m-
 oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxy-

methylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-
 Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m-
 oder p-Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m-
 oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-
 5 Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-,
 m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
 oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl,
 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-
 10 Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-
 Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlor-
 phenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-
 phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-
 15 methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-
 aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-
 bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-
 4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl;
 weiter, vorzugsweise, ungeachtet zusätzlicher Substitutionen z.B. 2- oder
 20 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl,
 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isloxazolyl,
 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isouthiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-,
 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-
 25 yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder -5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4-
 oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl,
 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-
 Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Iso-
 30 indolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzo-
 pyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7- Benz-
 isoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-
 isothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-
 oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder
 35 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-,
 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzo-

dioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

- 5 Ar' bedeutet vorzugsweise z.B. unsubstituiertes Phenyl, weiterhin ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH₂, NHA, NA₂, NHPH, Hal, NO₂, CN, (CH₂)_nCOOH, (CH₂)_nCOOA, (CH₂)_nCONH₂, (CH₂)_nCONHA, (CH₂)_nCONHA₂, CHO, COA, S(O)_mA, S(O)_mPh, NACOA, NACOPh, NHSO₂A, NHSO₂Ph oder SO₂NH₂
- 10 substituiertes Phenyl, wie z.B. o-, m- oder p-Tolyl, Biphenyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Mercapto-phenyl, o-, m- oder p-Phenoxyphenyl, o-, m- oder p-Anilino, o-, m- oder p-Methylaminophenyl, o-, m- oder p-Phenylaminophenyl, o-, m- oder p-
- 15 Fluorphenyl, o-, m- oder p-Chlorphenyl, o-, m- oder p-Bromphenyl, o-, m- oder p-Nitrophenyl, o-, m- oder p-Cyanphenyl, o-, m- oder p-Carboxyphenyl, o-, m- oder p-Carboxymethylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylphenyl, o-, m- oder p-Methoxycarbonylmethylphenyl, o-, m- oder p-Aminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-
- 20 Methylaminocarbonylphenyl, o-, m- oder p-Formylphenyl, o-, m- oder p-Acetylphenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylphenyl, o-, m- oder p-Methylcarbonylaminophenyl, o-, m- oder p-Methylsulfonylaminophenyl, o-, m- oder p-Aminosulfonylphenyl, weiter bevorzugt 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4-
- 25 oder 3,5-Difluorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dichlorphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dibromphenyl, 2,4- oder 2,5-Dinitrophenyl, 2,5- oder 3,4-Dimethoxyphenyl, 3-Nitro-4-chlorphenyl, 2-Amino-3-chlor-, 2-Amino-4-chlor-, 2-Amino-5-chlor- oder 2-Amino-6-chlor-
- 30 phenyl, 2-Nitro-4-N,N-dimethylamino- oder 3-Nitro-4-N,N-dimethylamino-phenyl, 2,3,4-, 2,3,5-, 2,3,6-, 2,4,6- oder 3,4,5-Trichlorphenyl, 2,4,6-Tri-methoxyphenyl, 2-Hydroxy-3,5-dichlorphenyl, p-Iodphenyl, 3,6-Dichlor-4-aminophenyl, 4-Fluor-3-chlorphenyl, 2-Fluor-4-bromphenyl, 2,5-Difluor-4-
- 35 bromphenyl, 3-Brom-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-6-methoxyphenyl, 3-Chlor-4-acetamidophenyl oder 3-Fluor-4-methoxyphenyl.

5 Het bedeutet vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin
10 bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter
15 bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl.

20 In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform bedeutet Het einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen, besonders bevorzugt ist Pyridyl.

25 Unsubstituiertes Het¹ bedeutet vorzugsweise z.B. Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, Pyrrolidinyl, Piperidinyl, Morpholinyl oder Piperazinyl.

30 Het¹ bedeutet besonders bevorzugt einen einkernigen gesättigten Heterocyclus mit 1 bis 2 N-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH₂)_nOH substituiert sein kann.

35 Het¹ bedeutet ganz besonders bevorzugt 1-Pyrrolidinyl, 1-Piperidinyl, 4-Morpholinyl, 1-Piperazinyl, 4-Methyl-piperazin-1-yl, 4-Piperidinyl, 1-Methyl-piperidin-4-yl, 4-Hydroxyethyl-piperazin-1-yl, 4-Hydroxy-piperidin-1-yl,

2-Oxo-piperidin-1-yl, 2-Oxo-pyrrolidin-1-yl, 5,5-Dimethyl-2-oxo-pyrrolidin-1-yl, 2-Oxo-piperazin-1-yl oder 3-Oxo-morpholin-4-yl.

Y bedeutet besonders bevorzugt O.

Z bedeutet besonders bevorzugt CH_2 , $-\text{CHA}-\text{O}-$, $-\text{O}-$ oder CHCH_3 .

Hal bedeutet vorzugsweise F, Cl oder Br, aber auch I, besonders bevorzugt F oder Cl.

Für die gesamte Erfindung gilt, dass sämtliche Reste, die mehrfach auftreten, wie z.B. R^1 , R^2 oder R^3 gleich oder verschieden sein können, d.h. unabhängig voneinander sind.

Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere chirale Zentren besitzen und daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

Dementsprechend umfasst die Formel I insbesondere diejenigen Verbindungen, in denen mindestens einer der genannten Reste eine der vorstehend angegebenen bevorzugten Bedeutungen hat. Einige bevorzugte Gruppen von Verbindungen können durch die folgenden Teilformeln Ia bis Ij ausgedrückt werden, die der Formel I entsprechen und worin die nicht näher bezeichneten Reste die bei der Formel I angegebene Bedeutung haben, worin jedoch

in Ia Z $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}$, $-\text{CHA}-\text{O}-$ oder $-\text{O}-$
bedeutet;

in Ib Ar^1 , unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder
fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl

		Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Het, Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl
5			bedeutet;
	in Ic	R^1, R^2	unabhängig voneinander A, OH, OA, Hal, $S(O)_m A$, NH_2 , NHA, NA_2 , Hal, $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, 10 $(CH_2)_n CONA_2$, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHA$, $-O-(CH_2)_n-NA_2$, $-NH-(CH_2)_n-NH_2$, $-NH-(CH_2)_n-NHA$, $-NH-(CH_2)_n-NA_2$, $-NA-(CH_2)_n-NH_2$, $-NA-(CH_2)_n-NHA$, $-NA-(CH_2)_n-NA_2$, $-O-(CH_2)_n-Het^1$ oder Het^1 ,
			bedeutet;
15	in Id	Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen bedeutet;
20	in Ie	Y	O bedeutet;
	in If	Z	$-(CH_2)_n-$, $-(CH_2)_n-CHA$, CHA , $-O-$ oder $-CHA-O-$
		Ar^1 ,	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl,
25		Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Het oder Phenyl,
		R^1, R^2	unabhängig voneinander A, OH, OA, Hal, $S(O)_m A$, NH_2 , NHA, NA_2 , Hal, $-O-(CH_2)_n-NH_2$, $-O-(CH_2)_n-NHA$, 30 $-O-(CH_2)_n-NA_2$, $-NH-(CH_2)_n-NH_2$, $-NH-(CH_2)_n-NHA$, $-NH-(CH_2)_n-NA_2$, $-NA-(CH_2)_n-NH_2$, $-NA-(CH_2)_n-NHA$, $-NA-(CH_2)_n-NA_2$, $(CH_2)_n CONH_2$, $(CH_2)_n CONHA$, $(CH_2)_n CONA_2$, $-O-(CH_2)_n-Het^1$ oder Het^1 ,
35		Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,

		Het ¹	einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 2 N- und/oder O-Atomen, der unsubstituiert oder einfach durch A oder (CH ₂) _n OH substituiert sein kann,
5		Y	O,
		A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
		Hal	F, Cl, Br oder I,
		m	0, 1 oder 2,
10		n	1, 2, 3, 4 oder 5,
		bedeuten;	
	in Ig	Z	-O-, -(CH ₂) _n -, CHA oder -CHA-O-
15		Ar ¹ ,	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl,
		Ar ²	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ² substituiertes Het oder Phenyl,
20		R ¹	A, OH, OA, Hal, oder S(O) _m A,
		R ²	A, OH, OA, oder Hal,
		Het	Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyrazolyl, Oxazolyl, Thiazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl oder Pyrazinyl,
25		Y	O,
		A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
		Hal	F, Cl, Br oder I,
30		m	0, 1 oder 2,
		n	1, 2, oder 3
		bedeuten;	
35	in Ih	Ar ¹ ,	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R ¹ substituiertes Phenyl,

	Ar^2	unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Het oder Phenyl,
	Z	$-CH_2-$, $CHCH_3$, $-O-$, $-CHA-O-$
	Y	O,
5	Het	einkerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 3 N-, O- und/oder S-Atomen,
	R^1	A, OH, OA, Hal, oder $S(O)_m A$,
	R^2	A, OH, OA, oder Hal,
10	A	Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
	Hal	F, Cl, Br oder I,
	m	0, 1 oder 2,
15		bedeuten;

20 sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate,
Tautomere und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

25 Die Verbindungen der Formel I und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Her-
stellung sind teilweise bekannt und können im übrigen nach an sich
bekannten Methoden hergestellt werden, wie sie in der Literatur (z.B. in
den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen
Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar
unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt
und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht
30 näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

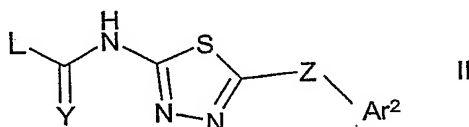
35 Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden,
sodass man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort
weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Verbindungen der Formel I können vorzugsweise erhalten werden, indem man Verbindungen der Formel II mit Verbindungen der Formel III oder Verbindungen der Formel IV mit Verbindungen der Formel V umsetzt.

5 Die Verbindungen der Formel I, worin Y O bedeutet, und ihre Salze können hergestellt werden indem man

a) eine Verbindung der Formel II

10



15

worin Z und Ar² die in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

20

mit einer Verbindung der Formel III



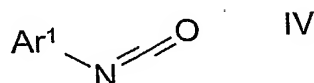
25

worin Ar¹ die in der Formel I angegebene Bedeutung hat, umsetzt,

oder

30

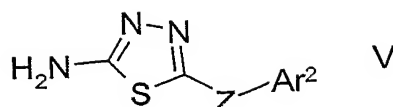
b) eine Verbindung der Formel IV



35

worin Ar¹ die in der Formel I angegebene Bedeutung hat,

mit einer Verbindung der Formel V



5

worin Z und Ar² die in der Formel I angegebenen Bedeutungen haben,
umsetzt,

10

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

15

In den Verbindungen der Formel II bedeutet L vorzugsweise Cl, Br, I oder eine freie oder eine reaktionsfähig abgewandelte OH-Gruppe wie z.B. ein aktivierter Ester, ein Imidazolid oder Alkylsulfonyloxy mit 1-6 C-Atomen (bevorzugt Methylsulfonyloxy oder Trifluormethylsulfonyloxy) oder Arylsulfonyloxy mit 6-10 C-Atomen (bevorzugt Phenyl- oder p-Tolylsulfonyloxy).

20

Derartige Reste zur Aktivierung der Carboxygruppe in typischen Acylierungsreaktionen sind in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart;) beschrieben.

25

Aktivierte Ester werden zweckmäßig in situ gebildet, z. B. durch Zusatz von HOBt oder N-Hydroxysuccinimid.

Vorzugsweise werden Verbindungen der Formel II eingesetzt, worin L OH bedeutet.

30

Die Umsetzung erfolgt in der Regel in einem inerten Lösungsmittel, in Gegenwart eines säurebindenden Mittels vorzugsweise einer organischen Base wie DIPEA, Triethylamin, Dimethylanilin, Pyridin oder Chinolin oder eines Überschusses der Carboxykomponente der Formel II.

35

Auch der Zusatz eines Alkali- oder Erdalkalimetall-hydroxids, -carbonats oder -bicarbonats oder eines anderen Salzes einer schwachen Säure der Alkali- oder Erdalkalimetalle, vorzugsweise des Kaliums, Natriums, Calciums oder Cäsiums kann günstig sein.

5 Die Reaktionszeit liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die Reaktionstemperatur zwischen etwa 0° und 150°, normalerweise zwischen 15° und 90°, besonders bevorzugt zwischen 15 und 30°C.

10

Als inerte Lösungsmittel eignen sich z.B. Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Carbonsäuren wie Ameisensäure oder Essigsäure; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Ethylacetat oder Gemische der genannten Lösungsmittel.

25

Die Verbindungen der Formel I lassen sich in ihrer endgültigen Nichtsalzform verwenden. Andererseits umfasst die vorliegende Erfindung auch die Verwendung dieser Verbindungen in Form ihrer pharmazeutisch unbedenklichen Salze, die von verschiedenen organischen und anorganischen Säuren und Basen nach fachbekannten Vorgehensweisen abgeleitet werden können. Pharmazeutisch unbedenkliche Salzformen der Verbindungen der Formel I werden größtenteils konventionell hergestellt.

30

35 Sofern die Verbindung der Formel I eine Carbonsäuregruppe enthält, lässt sich eines ihrer geeigneten Salze dadurch bilden, dass man die

Verbindung mit einer geeigneten Base zum entsprechenden Basenadditionssalz umgesetzt. Solche Basen sind zum Beispiel Alkalimetallhydroxide, darunter Kaliumhydroxid, Natriumhydroxid und Lithiumhydroxid; Erdalkalimetallhydroxide wie Bariumhydroxid und Calciumhydroxid; Alkalimetallalkoholate, z.B. Kaliummethanolat und Natriumpropanolat; sowie verschiedene organische Basen wie Piperidin, Diethanolamin und N-Methylglutamin. Die Aluminiumsalze der Verbindungen der Formel I zählen ebenfalls dazu. Bei bestimmten Verbindungen der Formel I lassen sich Säureadditionssalze dadurch bilden, dass man diese Verbindungen mit pharmazeutisch unbedenklichen organischen und anorganischen Säuren, z.B. Halogenwasserstoffen wie Chlorwasserstoff, Bromwasserstoff oder Jodwasserstoff, anderen Mineralsäuren und ihren entsprechenden Salzen wie Sulfat, Nitrat oder Phosphat und dergleichen sowie Alkyl- und Monoarylsulfonaten wie Ethansulfonat, Toluolsulfonat und Benzolsulfonat, sowie anderen organischen Säuren und ihren entsprechenden Salzen wie Acetat, Trifluoracetat, Tartrat, Maleat, Succinat, Citrat, Benzoat, Salicylat, Ascorbat und dergleichen behandelt. Dementsprechend zählen zu pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen der Verbindungen der Formel I die folgenden: Acetat, Adipat, Alginat, Arginat, Aspartat, Benzoat, Benzolsulfonat (Besylat), Bisulfat, Bisulfit, Bromid, Butyrat, Kampferat, Kampfersulfonat, Caprylat, Chlorid, Chlorbenzoat, Citrat, Cyclopentanpropionat, Digluconat, Dihydrogenphosphat, Dinitrobenzoat, Dodecylsulfat, Ethansulfonat, Fumarat, Galacterat (aus Schleimsäure), Galacturonat, Glucoheptanoat, Gluconat, Glutamat, Glycerophosphat, Hemisuccinat, Hemisulfat, Heptanoat, Hexanoat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Hydroiodid, 2-Hydroxyethansulfonat, Iodid, Isethionat, Isobutyrat, Lactat, Lactobionat, Malat, Maleat, Malonat, Mandelat, Metaphosphat, Methansulfonat, Methylbenzoat, Monohydrogenphosphat, 2-Naphthalinsulfonat, Nicotinat, Nitrat, Oxalat, Oleat, Pamoat, Pectinat, Persulfat, Phenylacetat, 3-Phenylpropionat, Phosphat, Phosphonat, Phthalat, Tosylat, was jedoch keine Einschränkung darstellt.

Weiterhin zählen zu den Basensalzen der Verbindungen der Formel I Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(III)-, Eisen(II)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II), Kalium-, Natrium- und Zinksalze, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll. Bevorzugt unter den oben genannten Salzen sind Ammonium; die Alkalimetallsalze Natrium und Kalium, sowie die Erdalkalimetalsalze Calcium und Magnesium. Zu Salzen der Verbindungen der Formel I, die sich von pharmazeutisch unbedenklichen organischen nicht-toxischen Basen ableiten, zählen Salze primärer, sekundärer und tertiärer Amine, substituierter Amine, darunter auch natürlich vorkommender substituierter Amine, cyclischer Amine sowie basischer Ionenaustauscherharze, z.B. Arginin, Betain, Koffein, Chlorprocain, Cholin, N,N'-Dibenzylethylendiamin (Benzathin), Dicyclohexylamin, Diethanolamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Iso-propylamin, Lidocain, Lysin, Meglumin, N-Methyl-D-glucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethanolamin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin sowie Tris-(hydroxymethyl)-methylamin (Tromethamin), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Verbindungen der Formel I, die basische stickstoffhaltige Gruppen enthalten, lassen sich mit Mitteln wie (C₁-C₄) Alkylhalogeniden, z.B. Methyl-, Ethyl-, Isopropyl- und tert.-Butylchlorid, -bromid und -iodid; Di(C₁-C₄)Alkylsulfaten, z.B. Dimethyl-, Diethyl- und Diamylsulfat; (C₁₀-C₁₈)Alkylhalogeniden, z.B. Decyl-, Dodecyl-, Lauryl-, Myristyl- und Stearylchlorid, -bromid und -iodid; sowie Aryl-(C₁-C₄)Alkylhalogeniden, z.B. Benzylchlorid und Phenethylbromid, quarternisieren. Mit solchen Salzen können sowohl wasser- als auch öllösliche erfindungsgemäße Verbindungen hergestellt werden.

5 Zu den oben genannten pharmazeutischen Salzen, die bevorzugt sind, zählen Acetat, Trifluoracetat, Besylat, Citrat, Fumarat, Gluconat, Hemisuccinat, Hippurat, Hydrochlorid, Hydrobromid, Isethionat, Mandelat, Meglumin, Nitrat, Oleat, Phosphonat, Pivalat, Natriumphosphat, Stearat, Sulfat, Sulfosalicylat, Tartrat, Thiomalat, Tosylat und Tromethamin, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

10 Die Säureadditionssalze basischer Verbindungen der Formel I werden dadurch hergestellt, dass man die freie Basenform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Säure in Kontakt bringt, wodurch man auf übliche Weise das Salz darstellt. Die freie Base lässt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Base und Isolieren der freien Base auf übliche
15 Weise regenerieren. Die freien Basenformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Basenformen.

20 Wie erwähnt werden die pharmazeutisch unbedenklichen Basenadditionssalze der Verbindungen der Formel I mit Metallen oder Aminen wie Alkalimetallen und Erdalkalimetallen oder organischen Aminen gebildet. Bevorzugte Metalle sind Natrium, Kalium, Magnesium und Calcium. Bevorzugte organische Amine sind N,N'-Dibenzylethylendiamin, Chlorprocain, Cholin, Diethanolamin, Ethylendiamin, N-Methyl-D-glucamin und Procain.

30 Die Basenadditionssalze von erfindungsgemäßen sauren Verbindungen werden dadurch hergestellt, dass man die freie Säureform mit einer ausreichenden Menge der gewünschten Base in Kontakt bringt, wodurch man das Salz auf übliche Weise darstellt. Die freie Säure lässt sich durch In-Kontakt-Bringen der Salzform mit einer Säure und Isolieren der freien
35 Säure auf übliche Weise regenerieren. Die freien Säureformen unterscheiden sich in gewissem Sinn von ihren entsprechenden Salzformen in

bezug auf bestimmte physikalische Eigenschaften wie Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln; im Rahmen der Erfindung entsprechen die Salze jedoch sonst ihren jeweiligen freien Säureformen.

5 Enthält eine erfindungsgemäße Verbindung mehr als eine Gruppe, die solche pharmazeutisch unbedenklichen Salze bilden kann, so umfasst die Erfindung auch mehrfache Salze. Zu typischen mehrfachen Salzformen zählen zum Beispiel Bitartrat, Diacetat, Difumarat, Dimeglumin,
10 Diphosphat, Dinatrium und Trihydrochlorid, was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Im Hinblick auf das oben Gesagte sieht man, dass unter dem Ausdruck
15 "pharmazeutisch unbedenkliches Salz" im vorliegenden Zusammenhang ein Wirkstoff zu verstehen ist, der eine Verbindung der Formel I in der Form eines ihrer Salze enthält, insbesondere dann, wenn diese Salzform dem Wirkstoff im Vergleich zu der freien Form des Wirkstoffs oder irgendeiner anderen Salzform des Wirkstoffs, die früher verwendet wurde,
20 verbesserte pharmakokinetische Eigenschaften verleiht. Die pharmazeutisch unbedenkliche Salzform des Wirkstoffs kann auch diesem Wirkstoff erst eine gewünschte pharmakokinetische Eigenschaft verleihen, über die er früher nicht verfügt hat, und kann sogar die Pharmakodynamik dieses Wirkstoffs in bezug auf seine therapeutische Wirksamkeit im Körper
25 positiv beeinflussen.

Während ein Teil der von der allgemeinen Formel I umfassten
30 Verbindungen bekannt ist, sind hierin auch neue Verbindungen enthalten. Gegenstand der Erfindung sind daher weiterhin die neuen, von der Formel I umfassten Verbindungen, insbesondere

35 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

5 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-
trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-
trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

10 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff,

1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-
2-yl]-harnstoff,

15 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-
yl]-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-
yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-
yl]-harnstoff,

20 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-
2-yl]-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,

25 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-
phenyl)-harnstoff,

30 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-
phenyl)-harnstoff,

1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

35 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

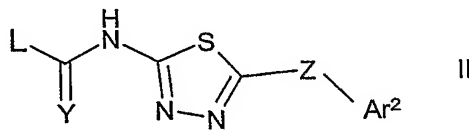
1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff.

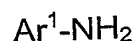
Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der vorgenannten neuen Verbindungen sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, dass dadurch gekennzeichnet ist, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



worin Y, Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung, und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

mit einer Verbindung der Formel III



III

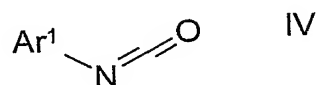
worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung,
umsetzt,

5

oder

b) eine Verbindung der Formel IV

10

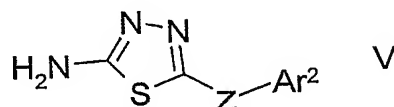


15

worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung,

mit einer Verbindung der Formel V

20



25

worin Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der jeweiligen herzustellenden Verbindung,

umsetzt,

30

und/oder

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

35

Gegenstand der Erfindung sind ferner ein Arzneimittel, enthaltend mindestens eine der vorgenannten neuen Verbindungen und/oder ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere,

einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

5 Pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Eine solche Einheit kann beispielsweise 0,5 mg bis 1 g, vorzugsweise 1 mg bis 700 mg, besonders bevorzugt 5 mg bis 100 mg einer erfindungsgemäßen Verbindung enthalten, je nach dem behandelten
10 Krankheitszustand, dem Verabreichungsweg und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten, oder pharmazeutische Formulierungen können in Form von Dosiseinheiten, die eine vorbestimmte Menge an Wirkstoff pro Dosiseinheit enthalten, dargereicht werden. Bevorzugte Dosierungseinheitsformulierungen sind solche, die eine Tagesdosis oder Teildosis, wie oben angegeben, oder einen entsprechenden Bruchteil davon eines
15 Wirkstoffs enthalten. Weiterhin lassen sich solche pharmazeutischen Formulierungen mit einem der im pharmazeutischen Fachgebiet allgemein bekannten Verfahren herstellen.

20

Pharmazeutische Formulierungen lassen sich zur Verabreichung über einen beliebigen geeigneten Weg, beispielsweise auf oralem (einschließlich buccalem bzw. sublingualem), rektalem, nasalem, topischem (einschließlich buccalem, sublingualem oder transdermale),
25 vaginalem oder parenteralem (einschließlich subkutanem, intramuskulärem, intravenösem oder intradermale) Wege, anpassen. Solche Formulierungen können mit allen im pharmazeutischen Fachgebiet bekannten Verfahren hergestellt werden, indem beispielsweise der
30 Wirkstoff mit dem bzw. den Trägerstoff(en) oder Hilfsstoff(en) zusammengebracht wird.

35 An die orale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als separate Einheiten, wie z.B. Kapseln oder Tabletten; Pulver oder Granulate; Lösungen oder Suspensionen in wässrigen oder

nichtwässrigen Flüssigkeiten; essbare Schäume oder Schaumspeisen; oder Öl-in-Wasser-Flüssigemulsionen oder Wasser-in-Öl-Flüssigemulsionen dargereicht werden.

5 So lässt sich beispielsweise bei der oralen Verabreichung in Form einer Tablette oder Kapsel die Wirkstoffkomponente mit einem oralen, nicht-toxischen und pharmazeutisch unbedenklichen inerten Trägerstoff, wie z.B. Ethanol, Glyzerin, Wasser u.ä. kombinieren. Pulver werden hergestellt,
10 indem die Verbindung auf eine geeignete feine Größe zerkleinert und mit einem in ähnlicher Weise zerkleinerten pharmazeutischen Trägerstoff, wie z.B. einem essbaren Kohlenhydrat wie beispielsweise Stärke oder Mannit vermischt wird. Ein Geschmacksstoff, Konservierungsmittel, Dispersionsmittel und Farbstoff kann ebenfalls vorhanden sein.

15 Kapseln werden hergestellt, indem ein Pulvergemisch wie oben beschrieben hergestellt und geformte Gelatinehüllen damit gefüllt werden. Gleit- und Schmiermittel wie z.B. hochdisperse Kieselsäure, Talkum,
20 Magnesiumstearat, Kalziumstearat oder Polyethylenglykol in Festform können dem Pulvergemisch vor dem Füllvorgang zugesetzt werden. Ein Sprengmittel oder Lösungsvermittler, wie z.B. Agar-Agar, Kalziumcarbonat oder Natriumcarbonat, kann ebenfalls zugesetzt werden, um die Verfüg-
25 barkeit des Medikaments nach Einnahme der Kapsel zu verbessern.

Außerdem können, falls gewünscht oder notwendig, geeignete Bindungs-, Schmier- und Sprengmittel sowie Farbstoffe ebenfalls in das Gemisch eingearbeitet werden. Zu den geeigneten Bindemitteln gehören Stärke,
30 Gelatine, natürliche Zucker, wie z.B. Glukose oder Beta-Lactose, Süßstoffe aus Mais, natürliche und synthetische Gummi, wie z.B. Akazia, Traganth oder Natriumalginat, Carboxymethylzellulose, Polyethylenglykol, Wachse, u.ä. Zu den in diesen Dosierungsformen verwendeten Schmiermitteln
35 gehören Natriumoleat, Natriumstearat, Magnesiumstearat, Natriumbenzoat, Natriumacetat, Natriumchlorid u.ä. Zu den Sprengmitteln gehören,

ohne darauf beschränkt zu sein, Stärke, Methylzellulose, Agar, Bentonit, Xanthangummi u.ä. Die Tabletten werden formuliert, indem beispielsweise ein Pulvergemisch hergestellt, granuliert oder trockenverpresst wird, ein Schmiermittel und ein Sprengmittel zugegeben werden und das Ganze zu Tabletten verpresst wird. Ein Pulvergemisch wird hergestellt, indem die in geeigneter Weise zerkleinerte Verbindung mit einem Verdünnungsmittel oder einer Base, wie oben beschrieben, und gegebenenfalls mit einem Bindemittel, wie z.B. Carboxymethylzellulose, einem Alginat, Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon, einem Lösungsverlangsamer, wie z.B. Paraffin, einem Resorptionsbeschleuniger, wie z.B. einem quaternären Salz und/oder einem Absorptionsmittel, wie z.B. Bentonit, Kaolin oder Dikalziumphosphat, vermischt wird. Das Pulvergemisch lässt sich granulieren, indem es mit einem Bindemittel, wie z.B. Sirup, Stärkepaste, Acadia-Schleim oder Lösungen aus Zellulose- oder Polymermaterialen benetzt und durch ein Sieb gepresst wird. Als Alternative zur Granulierung kann man das Pulvergemisch durch eine Tablettiermaschine laufen lassen, wobei ungleichmäßig geformte Klumpen entstehen, die in Granulate aufgebrochen werden. Die Granulate können mittels Zugabe von Stearinsäure, einem Stearatsalz, Talkum oder Mineralöl gefettet werden, um ein Kleben an den Tablettengussformen zu verhindern. Das gefettete Gemisch wird dann zu Tabletten verpresst. Die Verbindungen der Formel I können auch mit einem freifließenden inerten Trägerstoff kombiniert und dann ohne Durchführung der Granulierungs- oder Trockenverpressungsschritte direkt zu Tabletten verpresst werden. Eine durchsichtige oder undurchsichtige Schutzschicht, bestehend aus einer Versiegelung aus Schellack, einer Schicht aus Zucker oder Polymermaterial und einer Glanzschicht aus Wachs, kann vorhanden sein. Diesen Beschichtungen können Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen unterschiedlichen Dosierungseinheiten unterscheiden zu können.

Orale Flüssigkeiten, wie z.B. Lösung, Sirupe und Elixiere, können in Form von Dosierungseinheiten hergestellt werden, so dass eine gegebene

Quantität eine vorgegebene Menge der Verbindung enthält. Sirupe lassen sich herstellen, indem die Verbindung in einer wässrigen Lösung mit geeignetem Geschmack gelöst wird, während Elixiere unter Verwendung eines nichttoxischen alkoholischen Vehikels hergestellt werden.

5 Suspensionen können durch Dispersion der Verbindung in einem nicht-toxischen Vehikel formuliert werden. Lösungsvermittler und Emulgiermittel, wie z.B. ethoxylierte Isostearylalkohole und Polyoxyethylensorbitolether, Konservierungsmittel, Geschmackszusätze, wie z.B. Pfefferminzöl oder
10 natürliche Süßstoffe oder Saccharin oder andere künstliche Süßstoffe, u.ä. können ebenfalls zugegeben werden.

Die Dosierungseinheitsformulierungen für die orale Verabreichung können
15 gegebenenfalls in Mikrokapseln eingeschlossen werden. Die Formulierung lässt sich auch so herstellen, dass die Freisetzung verlängert oder retardiert wird, wie beispielsweise durch Beschichtung oder Einbettung von partikulärem Material in Polymere, Wachs u.ä.

20 Die Verbindungen der Formel I sowie Salze, Solvate und physiologisch funktionelle Derivate davon lassen sich auch in Form von Liposomen-zuführsystemen, wie z.B. kleinen unilamellaren Vesikeln, großen unilamellaren Vesikeln und multilamellaren Vesikeln, verabreichen.
25 Liposomen können aus verschiedenen Phospholipiden, wie z.B. Cholesterin, Stearylamin oder Phosphatidylcholinen, gebildet werden.

Die Verbindungen der Formel I sowie die Salze, Solvate und physiologisch
30 funktionellen Derivate davon können auch unter Verwendung monoklonaler Antikörper als individuelle Träger, an die die Verbindungsmoleküle gekoppelt werden, zugeführt werden. Die Verbindungen können auch mit löslichen Polymeren als zielgerichtete Arzneistoffträger gekoppelt werden.
Solche Polymere können Polyvinylpyrrolidon, Pyran-Copolymer, Poly-
35 hydroxypropylmethacrylamidphenol, Polyhydroxyethylaspartamidphenol oder Polyethylenoxidpolylysin, substituiert mit Palmitoylresten, umfassen.

Weiterhin können die Verbindungen an eine Klasse von biologisch abbaubaren Polymeren, die zur Erzielung einer kontrollierten Freisetzung eines Arzneistoffs geeignet sind, z.B. Polymilchsäure, Polyepsilon-Caprolacton, Polyhydroxybuttersäure, Polyorthoester, Polyacetale, Polydihydroxypyran, Polycyanoacrylate und quervernetzte oder amphipatische Blockcopolymere von Hydrogelen, gekoppelt sein.

An die transdermale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als eigenständige Pflaster für längeren, engen Kontakt mit der Epidermis des Empfängers dargereicht werden. So kann beispielsweise der Wirkstoff aus dem Pflaster mittels Iontophorese zugeführt werden, wie in Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986) allgemein beschrieben ist.

An die topische Verabreichung angepasste pharmazeutische Verbindungen können als Salben, Cremes, Suspensionen, Lotionen, Pulver, Lösungen, Pasten, Gele, Sprays, Aerosole oder Öle formuliert sein.

Für Behandlungen des Auges oder anderer äußerer Gewebe, z.B. Mund und Haut, werden die Formulierungen vorzugsweise als topische Salbe oder Creme appliziert. Bei Formulierung zu einer Salbe kann der Wirkstoff entweder mit einer paraffinischen oder einer mit Wasser mischbaren Cremebasis eingesetzt werden. Alternativ kann der Wirkstoff zu einer Creme mit einer Öl-in-Wasser-Cremebasis oder einer Wasser-in-Öl-Basis formuliert werden.

Zu den an die topische Applikation am Auge angepassten pharmazeutischen Formulierungen gehören Augentropfen, wobei der Wirkstoff in einem geeigneten Träger, insbesondere einem wässrigen Lösungsmittel, gelöst oder suspendiert ist.

An die topische Applikation im Mund angepasste pharmazeutische Formulierungen umfassen Lutschtabletten, Pastillen und Mundspülmittel.

5 An die rektale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können in Form von Zäpfchen oder Einläufen dargereicht werden.

10 An die nasale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen, in denen die Trägersubstanz ein Feststoff ist, enthalten ein grobes Pulver mit einer Teilchengröße beispielsweise im Bereich von 20-500 Mikrometern, das in der Art und Weise, wie Schnupftabak aufgenommen wird, verabreicht wird, d.h. durch Schnellinhalation über die Nasenwege aus einem dicht an die Nase gehaltenen Behälter mit dem Pulver.
15 Geeignete Formulierungen zur Verabreichung als Nasenspray oder Nasentropfen mit einer Flüssigkeit als Trägersubstanz umfassen Wirkstofflösungen in Wasser oder Öl.

20 An die Verabreichung durch Inhalation angepasste pharmazeutische Formulierungen umfassen feinpartikuläre Stäube oder Nebel, die mittels verschiedener Arten von unter Druck stehenden Dosierspendern mit Aerosolen, Verneblern oder Insufflatoren erzeugt werden können.

25 An die vaginale Verabreichung angepasste pharmazeutische Formulierungen können als Pessare, Tampons, Cremes, Gele, Pasten, Schäume oder Sprayformulierungen dargereicht werden.

30 Zu den an die parenterale Verabreichung angepassten pharmazeutischen Formulierungen gehören wässrige und nichtwässrige sterile Injektionslösungen, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und Solute, durch die die Formulierung isotonisch mit dem Blut des zu behandelnden
35 Empfängers gemacht wird, enthalten; sowie wässrige und nichtwässrige sterile Suspensionen, die Suspensionsmittel und Verdicker enthalten

können. Die Formulierungen können in Einzeldosis- oder Mehrfachdosisbehältern, z.B. versiegelten Ampullen und Fläschchen, dargereicht und in gefriergetrocknetem (lyophilisiertem) Zustand gelagert werden, so dass nur die Zugabe der sterilen Trägerflüssigkeit, z.B. Wasser für Injektionszwecke, unmittelbar vor Gebrauch erforderlich ist. Rezepturmäßig hergestellte Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granulaten und Tabletten hergestellt werden.

Es versteht sich, dass die Formulierungen neben den obigen besonders erwähnten Bestandteilen andere im Fachgebiet übliche Mittel mit Bezug auf die jeweilige Art der Formulierung enthalten können; so können beispielsweise für die orale Verabreichung geeignete Formulierungen Geschmacksstoffe enthalten.

Eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I hängt von einer Reihe von Faktoren ab, einschließlich z.B. dem Alter und Gewicht des Menschen oder des Tieres, dem exakten Krankheitszustand, der der Behandlung bedarf, sowie seines Schweregrads, der Beschaffenheit der Formulierung sowie dem Verabreichungsweg, und wird letztendlich von dem behandelnden Arzt bzw. Tierarzt festgelegt. Jedoch liegt eine wirksame Menge einer erfindungsgemäßen Verbindung für die Behandlung von neoplastischem Wachstum, z.B. Dickdarm- oder Brustkärzinom, im allgemeinen im Bereich von 0,1 bis 100 mg/kg Körpergewicht des Empfängers (Säugers) pro Tag und besonders typisch im Bereich von 1 bis 10 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Somit läge für einen 70 kg schweren erwachsenen Säuger die tatsächliche Menge pro Tag für gewöhnlich zwischen 70 und 700 mg, wobei diese Menge als Einzeldosis pro Tag oder üblicher in einer Reihe von Teildosen (wie z.B. zwei, drei, vier, fünf oder sechs) pro Tag gegeben werden kann, so dass die Gesamttagesdosis die gleiche ist. Eine wirksame Menge eines Salzes oder Solvats oder eines physiologisch funktionellen Derivats davon kann als Anteil der wirksamen Menge der erfindungsgemäßen Verbindung *per se*

bestimmt werden. Es lässt sich annehmen, dass ähnliche Dosierungen für die Behandlung der anderen, obenerwähnten Krankheitszustände geeignet sind.

5 Gegenstand der Erfindung ist auch ein Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

(a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, und

10 (b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

15 Das Set enthält geeignete Behälter, wie Schachteln oder Kartons, individuelle Flaschen, Beutel oder Ampullen. Das Set kann z.B. separate Ampullen enthalten, in denen jeweils eine wirksame Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in

20 allen Verhältnissen und einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs gelöst oder in lyophilisierter Form vorliegt.

25 Die Verbindungen der Formel I eignen sich auch zur Kombination mit bekannten Antikrebsmitteln. Zu diesen bekannten Antikrebsmitteln zählen die folgenden: Östrogenrezeptormodulatoren, Androgenrezeptormodulatoren, Retinoidrezeptormodulatoren, Zytotoxika, antiproliferative Mittel, Prenyl-Proteintransferasehemmer, HMG-CoA-Reduktase-Hemmer, HIV-Protease-Hemmer, Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie weitere

30 Angiogenesehemmer. Die vorliegenden Verbindungen eignen sich insbesondere zur gemeinsamen Anwendung mit Radiotherapie.

35 „Östrogenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Östrogen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den Östrogenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Tamoxifen, Raloxifen, Idoxifen,

LY353381, LY 117081, Toremifen, Fulvestrant, 4-[7-(2,2-Dimethyl-1-oxopropoxy-4-methyl-2-[4-[2-(1-piperidinyl)ethoxy]phenyl]-2H-1-benzopyran-3-yl]phenyl-2,2-dimethylpropanoat, 4,4'-Dihydroxybenzophenon-2,4-dinitrophenylhydrazon und SH646, was jedoch keine

5 Einschränkung darstellen soll.

„Androgenrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Androgenen an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu den

10 Androgenrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Finasterid und andere 5 α -Reduktase-Hemmer, Nilutamid, Flutamid, Bicalutamid, Liarozol und Abirateron-acetat.

„Retinoidrezeptormodulatoren“ bezieht sich auf Verbindungen, die die Bindung von Retinoiden an den Rezeptor stören oder diese hemmen, und zwar unabhängig davon, wie dies geschieht. Zu solchen Retinoidrezeptormodulatoren zählen zum Beispiel Bexaroten, Tretinoin, 13-cis-Retinsäure, 9-cis-Retinsäure, α -Difluormethylornithin, ILX23-7553, trans-N-(4'-Hydroxyphenyl)retinamid und N-4-Carboxyphenylretinamid.

15

„Zytotoxika“ bezieht sich auf Verbindungen, die in erster Linie durch direkte Einwirkung auf die Zellfunktion zum Zelltod führen oder die die Zellmyose hemmen oder diese stören, darunter Alkylierungsmittel, Tumornekrosefaktoren, interkaliierende Mittel, Mikrotubulin-Hemmer und Topoisomerase-Hemmer.

20

25

Zu den Zytotoxika zählen zum Beispiel Tirapazimin, Sertenef, Cachectin, Ifosfamid, Tasonermin, Lonidamin, Carboplatin, Altretamin, Prednimustin, Dibromdulcit, Ranimustin, Fotemustin, Nedaplatin, Oxaliplatin, Temozolomid, Heptaplatin, Estramustin, Improsulfan-tosylat, Trofosfamid, Nimustin, Dibrospidium-chlorid, Pumitepa, Lobaplatin, Satraplatin, Profiromycin, Cisplatin, Irofulven, Dexifosfamid, cis-Amindichlor(2-methylpyridin)platin, Benzylguanin, Glufosfamid, GPX100, (trans,trans,trans)-bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platin(II)]bis-[diamin(chlor)platin(II)]-tetrachlorid, Diarizidinylspermin, Arsentrioxid, 1-(11-Dodecylamino-10-hydroxyundecyl)-3,7-dimethylxanthin, Zorubicin,

30

35

Idarubicin, Daunorubicin, Bisanren, Mitoxantron, Pirarubicin, Pinafid, Valrubicin, Amrubicin, Antineoplaston, 3'-Desamino-3'-morpholino-13-desoxo-10-hydroxycarminomycin, Annamycin, Galarubicin, Elinafid, MEN10755 und 4-Desmethoxy-3-desamino-3-aziridinyl-4-methylsulfonyl-daunorubicin (siehe WO 00/50032), was jedoch keine Einschränkung darstellen soll.

Zu den Mikrotubulin-Hemmern zählen zum Beispiel Paclitaxel, Vindesin-sulfat, 3',4'-Dideshydro-4'-desoxy-8'-norvincaleukoblastin, Docetaxol, Rhizoxin, Dolastatin, Mivobulin-isethionat, Auristatin, Cemadotin, RPR109881, BMS184476, Vinflunin, Cryptophycin, 2,3,4,5,6-pentafluor-N-(3-fluor-4-methoxyphenyl)benzolsulfonamid, Anhydrovinblastin, N,N-dimethyl-L-valyl-L-valyl-N-methyl-L-valyl-L-prolyl-L-prolin-t-butylamid, TDX258 und BMS188797.

Topoisomerase-Hemmer sind zum Beispiel Topotecan, Hycaptamin, Irinotecan, Rubitecan, 6-Ethoxypropionyl-3',4'-O-exo-benzyliden-chartreusin, 9-Methoxy-N,N-dimethyl-5-nitropyrazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamin, 1-Amino-9-ethyl-5-fluor-2,3-dihydro-9-hydroxy-4-methyl-1H,12H-benzo[de]pyrano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]chinolin-10,13(9H,15H)-dion, Lurtotecan, 7-[2-(N-Isopropylamino)ethyl]-(20S)camptothecin, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, Etoposid-phosphat, Teniposid, Sobuzoxan, 2'-Dimethylamino-2'-desoxy-etoposid, GL331, N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-9-hydroxy-5,6-dimethyl-6H-pyrido[4,3-b]carbazol-1-carboxamid, Asulacrin, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-[2-(Dimethylamino)ethyl]-N-methylamino]ethyl]-5-[4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl]-5,5a,6,8,8a,9-hexahydrofuro(3',4':6,7)naphtho(2,3-d)-1,3-dioxol-6-on, 2,3-(Methylen-dioxy)-5-methyl-7-hydroxy-8-methoxybenzo[c]phenanthridinium, 6,9-Bis[(2-aminoethyl)amino]benzo[g]isochinolin-5,10-dion, 5-(3-Aminopropylamino)-7,10-dihydroxy-2-(2-hydroxyethylaminomethyl)-6H-pyrazolo[4,5,1-de]acridin-6-on, N-[1-[2(Diethylamino)ethylamino]-7-methoxy-9-oxo-9H-thioxanthen-4-ylmethyl]formamid, N-(2-(Dimethyl-amino)-ethyl)acridin-4-carboxamid, 6-[[2-(Dimethylamino)-ethyl]amino]-3-hydroxy-7H-indeno[2,1-c]chinolin-7-on und Dimesna.

Zu den „antiproliferativen Mitteln“ zählen Antisense-RNA- und -DNA-Oligonucleotide wie G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 und INX3001, sowie Antimetaboliten wie Enocitabin, Carmofur, Tegafur, Pentostatin, Doxifluridin, Trimetrexat, Fludarabin, Capecitabin, Galocitabin, Cytarabin-ocfosfat, Fosteabin-Natriumhydrat, Raltitrexed, Paltitrexid, Emitefur, Tiazofurin, Decitabin, Nolatrexed, Pemetrexed, Nelzarabin, 2'-Desoxy-2'-methylidencytidin, 2'-Fluormethylen-2'-desoxycytidin, N-[5-(2,3-Dihydrobenzofuryl)sulfonyl]-N'-(3,4-dichlorphenyl)harnstoff, N6-[4-Desoxy-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoyl]glycylamino]-L-glycero-B-L-mannoheptopyranosyl]adenin, Aplidin, Ecteinaacidin, Troxacitabine, 4-[2-Amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahydro-3H-pyrimidino[5,4-b][1,4]thiazin-6-yl-(S)-ethyl]-2,5-thienoyl-L-glutaminsäure, Aminopterin, 5-Flurouracil, Alanosin, 11-Acetyl-8-(carbamoyloxymethyl)-4-formyl-6-methoxy-14-oxa-1,11-diazatetracyclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-yllessigsäureester, Swainsonin, Lometrexol, Dexrazoxan, Methioninase, 2'-cyan-2'-desoxy-N4-palmitoyl-1-B-D-Arabinofuranosylcytosin und 3-Aminopyridin-2-carboxaldehydthiosemicarbazon. Die „antiproliferativen Mittel“ beinhalten auch andere monoklonale Antikörper gegen Wachstumsfaktoren als bereits unter den „Angiogenese-Hemmern“ angeführt wurden, wie Trastuzumab, sowie Tumorsuppressorgene, wie p53, die über rekombinanten virusvermittelten Gentransfer abgegeben werden können (siehe z.B. US-Patent Nr. 6,069,134).

Die Assays sind aus der Literatur bekannt und können vom Fachmann leicht durchgeführt werden (siehe z.B. Dhanabal et al., *Cancer Res.* 59:189-197; Xin et al., *J. Biol. Chem.* 274:9116-9121; Sheu et al., *Anticancer Res.* 18:4435-4441; Ausprunk et al., *Dev. Biol.* 38:237-248; Gimbrone et al., *J. Natl. Cancer Inst.* 52:413-427; Nicosia et al., *In Vitro* 18:538- 549).

Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C angegeben. In den nachfolgenden Beispielen bedeutet "übliche Aufarbeitung": Man gibt, falls

erforderlich, Wasser hinzu, stellt, falls erforderlich, je nach Konstitution des Endprodukts auf pH-Werte zwischen 2 und 10 ein, extrahiert mit Ethylacetat oder Dichlormethan, trennt ab, trocknet die organische Phase über Natriumsulfat, dampft ein und reinigt durch Chromatographie an Kieselgel und /oder durch Kristallisation. Rf-Werte an Kieselgel; Laufmittel: Ethylacetat/Methanol 9:1.

Massenspektrometrie (MS): EI (Elektronenstoß-Ionisation) M^+

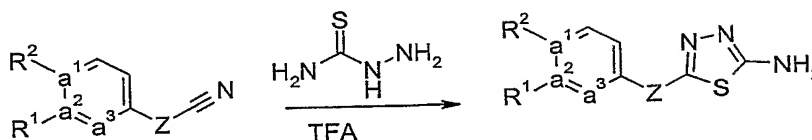
FAB (Fast Atom Bombardment) $(M+H)^+$

ESI (Electrospray Ionization) $(M+H)^+$

APCI-MS (atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry) $(M+H)^+$.

I) Synthese der Thiadiazol-Bausteine **1a - d**

5



1

10

34 mmol Nitril und 3.3 eq Thiosemicarbazid wird in 9 eq Trifluoressigsäure gelöst und über Nacht gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Wasser gegeben und mit 32%iger Ammoniaklösung neutralisiert. Der ausgefallene Niederschlag wird abgegesaugt und mit Wasser gewaschen. Der Niederschlag wird über Nacht bei 50 °C und 100 mbar getrocknet.

Substituenten und Ausbeuten:

15

1a: $R^1 = R^2 = \text{OMe}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$;

20

7.2 g (70 %) farbloser Feststoff; LC-MS (m/z): 252.2, HPLC: 2.58 min

1b: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CHCH}_3$, $a^1 = a^2 = a^3 = \text{C}$;

2.7 g (35 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 206.2, HPLC: 2.64 min

25

1c: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = \text{N}$, $a^2 = a^3 = \text{C}$;

2.1 g (49 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 193.2, HPLC: 0.63 min

30

1d: $R^1 = R^2 = \text{H}$, $Z = \text{CH}_2$, $a^1 = a^2 = \text{C}$, $a^3 = \text{N}$;

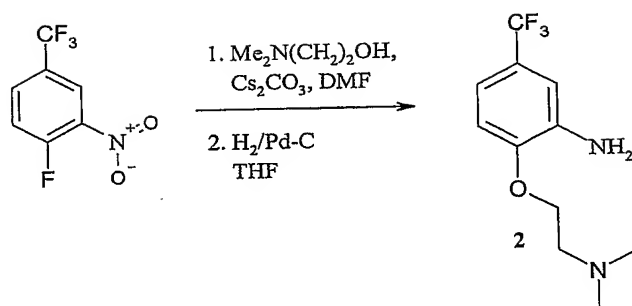
0.3 g (20 %) farbloser Feststoff ; LC-MS (m/z): 193.2, HPLC: 0.47 min

II) Synthese von Amin – Vorstufen

35

a) Synthese von 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-methyl-phenylamin **2**

5



10

6.5 ml (30 mmol) 4-Fluor-3-nitrobenzotrifluorid wird in Dimethylformamid gelöst, mit 1.3 eq. 2-Dimethylaminoethanol und 2.5 eq Cäsiumcarbonat versetzt und 2 Stunden bei 70 °C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgesaugt und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wird in Ethylacetat aufgenommen, mehrmals mit Wasser gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und anschließend zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (100 % Petrolether bis 100 % Essigester).

20

Ausbeute: 8.3 g (90 %), gelbes Öl; LC-MS (m/z): 279.2

25

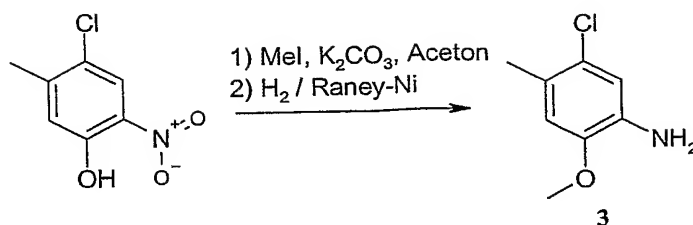
Die so erhaltene Nitroverbindung wird in THF mit H₂ und Palladium-Kohle bei Raumtemperatur 14 h hydriert. Der Katalysator wird abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie (Dichlormethan / Methanol 9:1) zu **2** gereinigt.

30

Ausbeute: 5.76 g (77 %) **2**, hellgraue Kristalle, LC-MS (m/z): 249.2; HPLC: 0.75 min.

b) Synthese von 5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenylamin **3**

35



4-Chloro-6-nitro-m-cresol wird in Aceton gelöst, mit K_2CO_3 (1 eq.) und Iodmethan (1 eq.) versetzt und über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird filtriert und das Filtrat zum Rückstand eingeeengt. Der rote Rückstand wird in Essigester aufgenommen, mit Wasser und $NaHCO_3$ -Lösung gewaschen. Die org. Phase wird über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und zum Rückstand eingeeengt.

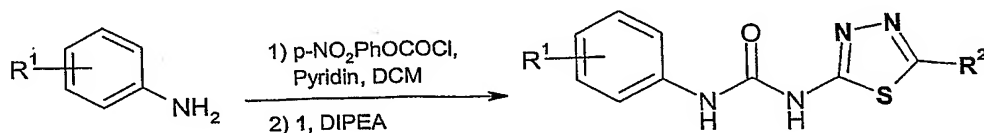
Ausbeute: 7,6 g (45 %) oranger Feststoff; LC-MS (m/z): 202.

Diese Verbindung wurde in THF mit H_2 und Raney-Ni bei Raumtemperatur 1 h hydriert. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Ausbeute: 5.3 g (81 %) **3**, brauner Feststoff; LC-MS (m/z): 172.

III) Synthese der Verbindungen der allgemeinen Formel I

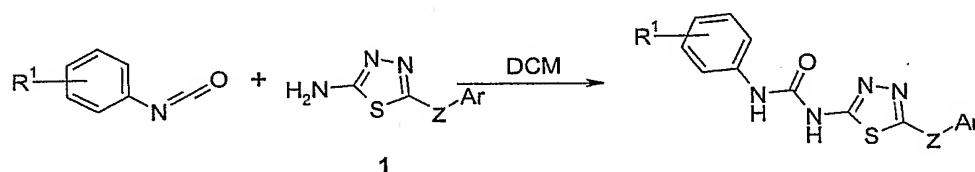
a) Anilin-Kupplung



Anilin **2**, **3** bzw. käufliche Amin (1 eq) wird zusammen mit 4-Nitrophenylchlorformiat (1.1 eq) in Dichlormethan gelöst, bei Raumtemperatur mit Pyridin (1 eq) versetzt und 2 Stunden gerührt. Anschließend wird eine Lösung aus Aminothiadiazol (**1a**, **1b**, **1c**)

oder **1d**, 1 eq) in Dichlormethan zugegeben und N-Ethyldiisopropylamin (1 eq) zugetropft und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und über Nacht bei 50 °C und 100 mbar getrocknet. Die Verbindung wird je nach Bedarf umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt. Substitutionsmuster, Ausbeute und Analytik der Verbindungen **4** bis **8** sind dem Beispiel 1 zu entnehmen.

b) Isocyanat-Kupplung



Zu einer Lösung von Thiadiazolamin (**1a**, **1b**, **1c** bzw **1d**; 1 eq) in Dichlormethan wird das entsprechende Isocyanat (1.1 eq) in Dichlormethan getropft. Das Reaktionsgemisch wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Der entstandene Niederschlag wird abfiltriert, mit Dichlormethan gewaschen und bei 50 °C bei 100 mbar über Nacht getrocknet. Die Verbindung wird je nach Bedarf umkristallisiert oder säulenchromatographisch gereinigt.

Beispiel 1

Analog dem Syntheseverfahren gemäß III a) wurden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1c** 1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **4**

mit Verbindung **3** und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **5**

mit 3-Trifluoromethoxy-anilin und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **6**

mit 3-Trifluoromethansulfonyl-anilin und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff **7**

mit 2-Methoxy-5-trifluoromethyl-anilin und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **8**

Beispiel 2

Analog dem Syntheseverfahren gemäß III b) wurden folgende Verbindungen hergestellt:

mit 4-Methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff **9**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **10**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **11**

mit 2-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **12**

mit 4-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **13**

mit 4-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **14**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **15**

mit 3-Chloro-4-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **16**

mit 2-Methoxy-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **17**

mit 3-Chloro-4-methyl-phenylisocyanat und Verbindung und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **18**

mit 3-Chloro-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **19**

mit 3-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **20**

mit 3-Chloro-5-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **21**

mit 3-Chloro-5-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-(5-pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff **22**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1d** 1-(5-Pyridin-2-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **23**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1c** 1-(5-Pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **24**

mit 4-Methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff **25**

mit 5-Chloro-3-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **26**

5 mit 3,4-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **27**

mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **28**

10 mit 4-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **29**

15 mit 2,3-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **30**

mit 2-Methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-phenyl)-harnstoff **31**

20 mit 4-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(4-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **32**

mit 3-Chloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **33**

25 mit 4-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **34**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **35**

30 mit 2-Methoxy-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-methyl-phenyl)-harnstoff **36**

35 mit 3-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **37**

mit 5-Chloro-2-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **38**

5 mit 3-Chloro-5-methyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **39**

10 mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **40**

mit 2,5-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2,5-dimethoxy-phenyl)-harnstoff **41**

15 2,4-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2,4-dimethoxy-phenyl)-harnstoff **42**

20 mit 5-Chloro-2-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **43**

mit 3-Chloro-4-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **44**

25 mit 3-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **45**

30 mit 3,4-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(3,4-Dichloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **46**

mit 4-Trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **47**

35 mit 2,3-Dichloro-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(2,3-Dichloro-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **48**

mit 4-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **49**

mit 2-Trifluoromethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff **50**

mit 4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff **51**

mit 5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **52**

mit 4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenylisocyanat und Verbindung **1a** 1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **53**

mit 2,4-Dimethoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **54**

mit 3-Chloro-4-methoxy-phenylisocyanat und Verbindung **1b** 1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **55**

mit 2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-phenylisocyanat **2** und Verbindung **1b** 1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff **56**

Die analytischen Kenndaten der Verbindungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt:

Tabelle 1:

Molekül	Retentionszeit HPLC / min	LC-MS / m/z	HPLC- Methode
4	2,51	410,2	1
5	3,35	449,2	1
6	3,23	455,2	1
7	3,23	457,2	1
8	3,24	469,2	1
9	3,37	339,2	1
10	2,73	346,2	1
11	2,74	346,2	1
12	3,36	355,2	1
13	3,29	355,2	1
14	3,48	359,2	1
15	3,47	359,2	1
16	2,77	360,2	1
17	3,46	369,2	1
18	3,53	373,2	1
19	3,41	373,2	1
20	3,35	373,2	1
21	2,76	376,2	1
22	2,72	376,2	1
23	2,80	380,2	1
24	2,76	380,2	1
25	3,21	385,2	1
26	3,53	389,2	1
27	3,61	393,2	1
28	3,50	393,2	1
29	3,51	393,2	1
30	3,33	393,2	1

5

10

15

20

25

30

31	3,18	401,2	1
32	3,29	405,2	1
33	3,31	405,2	1
34	3,53	409,2	1
35	3,52	411,2	1
36	3,31	415,2	1
37	3,37	419,2	1
38	3,30	419,2	1
39	3,12	419,2	1
40	3,62	427,2	1
41	3,15	431,2	1
42	2,61	431,2	1
43	3,37	435,2	1
44	3,04	435,2	1
45	3,35	439,2	1
46	3,44	439,2	1
47	3,39	439,2	1
48	3,41	439,2	1
49	3,41	455,2	1
50	3,36	455,2	1
51	3,39	457,2	1
52	3,14	465,2	1
53	3,47	473,2	1
54	2,88	385,2	2
55	2,82	389,2	2
56	2,85	408,2	2

HPLC Methode 1: 1 min 99 % A / 1 % B, in 2.5 min auf 100 % B und 1 min 100 % B; A: Wasser (0.1 % TFA), B: Acetonitril (0.1 % TFA); Detektion bei 254 nm; Säule: Chromolith SpeedRod RP 18

35

HPLC Methode 2: 0.5 min 99 % A / 1 % B, in 2.5 min auf 100 % B und 1 min 100 % B; A: Wasser (0.1 % TFA), B: Acetonitril (0.1 % TFA); Detektion bei 254 nm; Säule: Chromolith SpeedRod RP 18

5

Die nachfolgenden Beispiele betreffen Arzneimittel:

10 **Beispiel A: Injektionsgläser**

15

Eine Lösung von 100 g eines Wirkstoffes der Formel I und 5 g Dinatriumhydrogenphosphat wird in 3 l zweifach destilliertem Wasser mit 2 n Salzsäure auf pH 6,5 eingestellt, steril filtriert, in Injektionsgläser abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jedes Injektionsglas enthält 5 mg Wirkstoff.

20

Beispiel B: Suppositorien

25

Man schmilzt ein Gemisch von 20 g eines Wirkstoffes der Formel I mit 100 g Sojalecithin und 1400 g Kakaobutter, gießt in Formen und lässt erkalten. Jedes Suppositorium enthält 20 mg Wirkstoff.

30

Beispiel C: Lösung

Man bereitet eine Lösung aus 1 g eines Wirkstoffes der Formel I, 9,38 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$, 28,48 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12 \text{H}_2\text{O}$ und 0,1 g Benzalkoniumchlorid in 940 ml zweifach destilliertem Wasser. Man stellt auf pH 6,8 ein, füllt auf 1 l auf und sterilisiert durch Bestrahlung. Diese Lösung kann in Form von Augentropfen verwendet werden.

35

Beispiel D: Salbe

Man mischt 500 mg eines Wirkstoffes der Formel I mit 99,5 g Vaseline unter aseptischen Bedingungen.

5

Beispiel E: Tabletten

10

Ein Gemisch von 1 kg Wirkstoff der Formel I, 4 kg Lactose, 1,2 kg Kartoffelstärke, 0,2 kg Talk und 0,1 kg Magnesiumstearat wird in üblicher Weise zu Tabletten verpresst, derart, dass jede Tablette 10 mg Wirkstoff enthält.

Beispiel F: Dragees

15

Analog Beispiel E werden Tabletten gepresst, die anschließend in üblicher Weise mit einem Überzug aus Saccharose, Kartoffelstärke, Talk, Tragant und Farbstoff überzogen werden.

20

Beispiel G: Kapseln

25

2 kg Wirkstoff der Formel I werden in üblicher Weise in Hartgelatine-kapseln gefüllt, so dass jede Kapsel 20 mg des Wirkstoffs enthält.

Beispiel H: Ampullen

30

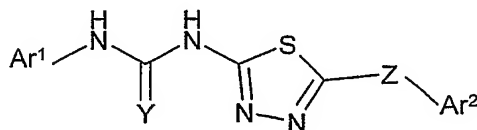
Eine Lösung von 1 kg Wirkstoff der Formel I in 60 l zweifach destilliertem Wasser wird steril filtriert, in Ampullen abgefüllt, unter sterilen Bedingungen lyophilisiert und steril verschlossen. Jede Ampulle enthält 10 mg Wirkstoff.

35

Patentansprüche

1. Verwendung einer oder mehrerer der Verbindungen der Formel I

5



worin

10

Ar^1 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^1 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

Ar^2 unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch R^2 substituiertes Phenyl, Naphthyl, Biphenyl oder Het,

15

Y O, S, CH-NO_2 , C(CN)_2 oder N-R^4 ,

Z $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}-$, $-\text{CHA}-(\text{CH}_2)_n-$, $-\text{C(=O)}-$, $-\text{CH(OH)}-$, $-(\text{CHA})_n\text{O}-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{O}-$, $-\text{O(CH}_2)_n-$, $-\text{O(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{S}-$, $-\text{S(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NH}-$, $-\text{NH(CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n\text{NA}-$, $-\text{NA(CH}_2)_n-$, $-\text{CHHal}-$ oder $-\text{C(Hal)}_2-$,

20

Het ein- oder zweikerniger aromatischer Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen,

25

R^1 , R^2 unabhängig voneinander A, Ar' , OR^3 , SR^3 , OAr' , SAr' , $\text{N(R}^3)_2$, NHAr' , Hal, NO_2 , CN, $(\text{CH}_2)_n\text{COOR}^3$, $(\text{CH}_2)_n\text{CON(R}^3)_n$, COR^3 , $\text{S(O)}_m\text{A}$, $\text{S(O)}_m\text{Ar}'$, NHCOA , NHCOAr' , NHSO_mA , $\text{NHSO}_m\text{Ar}'$, $\text{SO}_m\text{N(R}^3)_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{N(R}^3)_2$, $\text{O(CH}_2)_n\text{NHR}^3$, $\text{O(CH}_2)_n\text{NA}_2$, $\text{O(CH}_2)_n\text{C(CH}_3)_2(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^3)_2$, $\text{NH(CH}_2)_n(\text{CH}_3)_2(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^3)_2$, $\text{O(CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{A}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{N(R}^3)\text{A}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{Ar}'$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{A}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{N(R}^3)\text{A}$, $(\text{CH}_2)_n\text{N(R}^3)\text{SO}_m\text{Ar}'$, $\text{O(CH}_2)_n\text{SO}_m\text{A}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{SO}_m\text{N(R}^3)\text{A}$, $\text{O(CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Ar}'$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{A}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{N(R}^3)\text{A}$, $(\text{CH}_2)_n\text{SO}_m\text{Ar}'$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, $-\text{NH}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NH}_2$, $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NHA}$, $-\text{NA}-(\text{CH}_2)_n-\text{NA}_2$, $-\text{O}-(\text{CH}_2)_n-\text{Het}^1$ oder Het^1 ,

30

35

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- R^3 H, A oder $(CH_2)_nAr'$,
- R^4 H, CN, OH, A, $(CH_2)_mAr'$, COR^3 , $COAr'$, $S(O)_mA$ oder $S(O)_mAr'$,
- Ar' unsubstituiertes oder ein-, zwei-, drei-, vier- oder fünffach durch A, Ph, OH, OA, SH, SA, OPh, SPh, NH_2 , NHA, NA_2 , NHPH, Hal, NO_2 , CN, $(CH_2)_nCOOH$, $(CH_2)_nCOOA$, $(CH_2)_nCONH_2$, $(CH_2)_nCONHA$, CHO, COA, $S(O)_mA$, $S(O)_mPh$, NHCOA, NHCOPh, $NHSO_2A$, $NHSO_2Ph$ oder SO_2NH_2 substituiertes Phenyl,
- Ph unsubstituiertes oder ein-, zwei- oder dreifach durch A, Hal, CN, COOR, COOH, NH_2 , NO_2 , OH oder OA substituiertes Phenyl,
- Het¹ einkerniger gesättigter Heterocyclus mit 1 bis 4 N-, O- und/oder S-Atomen, der unsubstituiert oder ein-, zwei- oder dreifach durch Hal, A, OA, CN, $(CH_2)_nOH$, $(CH_2)_nHal$, NH_2 , =NH, =N-OH, =N-OA und/oder Carbonylsauerstoff (=O) substituiert sein kann,
- A Alkyl mit 1 bis 10 C-Atomen, wobei auch 1-7 H-Atome durch F und/oder Chlor ersetzt sein können,
- Hal F, Cl, Br oder I,
- n 0, 1, 2, 3, 4 oder 5,
- m 0, 1 oder 2,
- bedeuten,

sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen zur Herstellung eines Arzneimittels zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen eine Rolle spielt.

2. Verwendung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit durch Thyrosin- und/oder Raf-Kinase/n verursacht, vermittelt und/oder propagiert wird/werden.
- 5 3. Verwendung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit durch A-Raf-, B-Raf- und/oder Raf-1-Kinase verursacht, vermittelt und/oder propagiert wird.
- 10 4. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Krankheit eine hyperproliferative Erkrankung ist.
- 15 5. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung eine krebsartige Erkrankung ist.
- 20 6. Verwendung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Hirnkrebs, Lungenkrebs, Plattenepithelkrebs, Blasenkrebs, Magenkrebs, Pankreaskrebs, Leberkrebs, Nierenkrebs, Kolorektalkrebs, Brustkrebs, Kopfkrebs, Halskrebs, Ösophaguskrebs, gynäkologischer Krebs, Schilddrüsenkrebs, Lymphom, chronische Leukämie oder akute Leukämie ist.
- 25 7. Verwendung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung nicht krebsartig ist.
- 30 8. Verwendung nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung Psoriasis, Endometriose, Vernarbung oder gutartige Prostatahyperplasie ist.
- 35 9. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung eine Entzündung, Arthritis, Helicobacter pylori Infektion, Influenza A, eine

immunologische Erkrankung, eine Autoimmunkrankheit oder eine Immunschwächekrankheit ist.

5

10. Verwendung nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I eingesetzt wird, worin

10

Z $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_n-$, $-(\text{CH}_2)_n-\text{CHA}$, $-\text{CHA}-\text{O}-$ oder $-\text{O}-$ bedeutet, sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen.

15

11. Verbindungen gemäß Formel I nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass diese folgende Strukturen aufweisen:

20

1-(2-Methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-3-(5-pyridin-4-ylmethyl-[1,3,4]thiadiazol-2-yl)-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-4-methyl-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxybenzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethansulfonyl-phenyl)-harnstoff,

25

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-5-trifluoromethyl-phenyl)-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-p-tolyl-harnstoff,

30

1-(2-Methoxy-5-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-4-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

35

1-(5-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-2-methyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-(5-Chloro-2-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(3-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,

5

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethyl-
phenyl)-harnstoff,

1-[5-(3,4-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-methoxy-
phenyl)-harnstoff,

10

1-[5-(1-Phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-trifluoromethoxy-
phenyl)-harnstoff,

1-(4-Fluoro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

15

1-(4-Chloro-3-trifluoromethyl-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(4-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

20

1-[5-(2,3-Dimethoxy-benzyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-3-(2-
trifluoromethoxy-phenyl)-harnstoff,

1-(5-Chloro-2,4-dimethoxy-phenyl)-3-[5-(3,4-dimethoxy-benzyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

25

1-(2,4-Dimethoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-
2-yl]-harnstoff,

1-(3-Chloro-4-methoxy-phenyl)-3-[5-(1-phenyl-ethyl)-
[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff,

30

1-[2-(2-Dimethylamino-ethoxy)-5-trifluoromethyl-phenyl]-3-[5-(1-
phenyl-ethyl)-[1,3,4]thiadiazol-2-yl]-harnstoff.

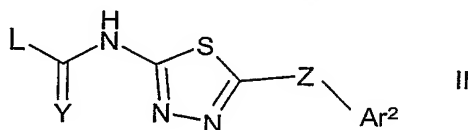
sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate, Salze
und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen
Verhältnissen.

35

12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen gemäß Anspruch 11
sowie ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate

und Stereoisomeren, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) eine Verbindung der Formel II



worin Y, Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11, und L Cl, Br, I oder eine freie oder reaktionsfähig funktionell abgewandelte OH-Gruppe bedeutet,

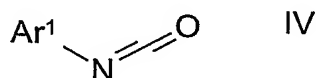
mit einer Verbindung der Formel III



worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11, umsetzt,

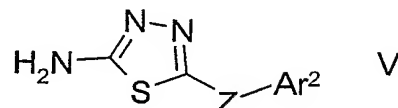
oder

c) eine Verbindung der Formel IV



worin Ar^1 dieselbe Bedeutung hat wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11,

mit einer Verbindung der Formel V



10

worin Z und Ar^2 jeweils die dieselbe Bedeutung haben wie in der herzustellenden Verbindung nach Anspruch 11,

umsetzt,

und/oder

15

eine Base oder Säure der Formel I in eines ihrer Salze umwandelt.

20

13. Arzneimittel, enthaltend mindestens eine Verbindung gemäß Anspruch 11 und/oder eines ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Salze, Solvate und Stereoisomeren, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen, sowie gegebenenfalls Träger- und/oder Hilfsstoffe.

25

14. Set (Kit), bestehend aus getrennten Packungen von

30

a) einer wirksamen Menge an einer Verbindung der Formel I und/oder ihrer pharmazeutisch verwendbaren Derivate, Solvate und Stereoisomere, einschließlich deren Mischungen in allen Verhältnissen,

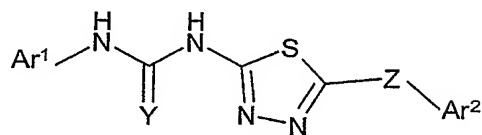
und

b) einer wirksamen Menge eines weiteren Arzneimittelwirkstoffs.

35

Zusammenfassung

Verwendung von Verbindungen der Formel I



worin Ar¹, Ar² und Z die in Patentanspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben, zur Prophylaxe und/oder Behandlung von Krankheiten bei denen die Hemmung, Regulierung und/oder Modulation der Signaltransduktion von Kinasen, insbesondere der RAF-Kinasen, eine Rolle spielt.